TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

2024-2026
Novena edición

OPS
Organización Panamericana de la Salud
Organización Mundial de la Salud
Región de las Américas

SHOUT
SHARE
IT

TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

2024-2026

Novena edición

Washington, D.C., 2024

OPS

Organización Panamericana de la Salud

Organización Mundial de la Salud

Región de las Américas

Tratamiento de las enfermedades infecciosas 2024-2026. Novena edición

ISBN: 978-92-75-32869-9 (PDF)
ISBN: 978-92-75-22869-2 (versión impresa)

© Organización Panamericana de la Salud, 2024

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons (CC BY-NC-SA 3.0 IGO).

Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra con fines no comerciales, siempre que se utilice la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons y se cite correctamente, como se indica más abajo. En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que la Organización Panamericana de la Salud (OPS) respalda una organización, producto o servicio específicos. No está permitido utilizar el logotipo de la OPS.

Adaptaciones: si se hace una adaptación de la obra, debe añadirse, junto con la forma de cita propuesta, la siguiente nota de descargo: "Esta publicación es una adaptación de una obra original de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Las opiniones expresadas en esta adaptación son responsabilidad exclusiva de los autores y no representan necesariamente los criterios de la OPS".

Traducciones: si se hace una traducción de la obra, debe añadirse, junto con la forma de cita propuesta, la siguiente nota de descargo: "La presente traducción no es obra de la Organización Panamericana de la Salud (OPS). La OPS no se hace responsable del contenido ni de la exactitud de la traducción".

Cita propuesta: Organización Panamericana de la Salud. Tratamiento de las enfermedades infecciosas 2024-2026. Novena edición. Washington, D.C.: OPS; 2024. Disponible en: https://doi.org/10.37774/9789275328699.

Datos de catalogación: pueden consultarse en http://iris.paho.org.

Ventas, derechos y licencias: para adquirir publicaciones de la OPS, diríjase a sales@paho.org. Para presentar solicitudes de uso comercial y consultas sobre derechos y licencias, véase www.paho.org/es/publicaciones/permisos-licencias.

Materiales de terceros: si se desea reutilizar material contenido en esta obra que sea propiedad de terceros, como cuadros, figuras o imágenes, corresponde al usuario determinar si se necesita autorización para tal reutilización y obtener la autorización del titular del derecho de autor. Recae exclusivamente sobre el usuario el riesgo de que se deriven reclamaciones de la infracción de los derechos de uso de un elemento que sea propiedad de terceros.

Notas de descargo generales: las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, por parte de la OPS, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto del trazado de sus fronteras o límites. Las líneas discontinuas en los mapas representan de manera aproximada fronteras respecto de las cuales puede que no haya pleno acuerdo.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o de nombres comerciales de ciertos productos no implica que la OPS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las denominaciones de productos patentados llevan letra inicial mayúscula.

La OPS ha adoptado todas las precauciones razonables para verificar la información que figura en la presente publicación. No obstante, el material publicado se distribuye sin garantía de ningún tipo, ni explícita ni implícita. El lector es responsable de la interpretación y el uso que haga de ese material, y en ningún caso la OPS podrá ser considerada responsable de daño alguno causado por su utilización.

CDE/AR/2024

Descargo de responsabilidad

Las recomendaciones de esta guía representan el punto de vista de la Organización Panamericana de la Salud, a las que se ha llegado tras un análisis cuidadoso de la evidencia disponible, valorada junto con la opinión de especialistas y con base en la disponibilidad de fármacos antimicrobianos en la Región. En el ejercicio de su juicio clínico, los profesionales de la salud han de tener en cuenta esta guía, a la luz de las necesidades, preferencias y valores individuales de sus pacientes o de las personas que utilizan sus servicios.

No es obligatorio aplicar estas recomendaciones. Es más, la guía no anula la responsabilidad del profesional de la salud de tomar decisiones adecuadas a las circunstancias de cada persona, en consulta con ella, con su familia y cuidadores o tutores.

ÍNDICE

Prólogo ..... **vii**

Colaboradores ..... **ix**

Abreviaturas, siglas y símbolos ..... **xi**

1. Consideraciones generales **1**

1.1 Normativización del uso de antibióticos 4

1.2 Profilaxis antibiótica 6

2. Clasificación de agentes etiológicos **8**

3. Antibióticos: mecanismos de acción y resistencia **13**

3.1 Clasificación de antibióticos y mecanismos de acción y resistencia 16

3.2 Clasificación AWaRe de los antimicrobianos 39

4. Programas para la optimización del uso de antimicrobianos en el ámbito institucional **43**

4.1 Introducción 43

4.2 Establecimiento y puesta en marcha de un programa institucional de optimización del uso de antimicrobianos 44

4.3 Beneficios institucionales de la implementación de un PROA 50

5. Infecciones bacterianas pediátricas **57**

5.1 Meningitis bacteriana aguda 57

5.2 Otitis media aguda 60

5.3 Otitis crónica supurativa 61

5.4 Conjuntivitis, queratitis, endoftalmitis y celulitis periorbitaria 62

5.5 Sinusitis aguda 63

5.6 Faringoamigdalitis aguda 63

5.7 Mastoiditis 64

5.8 Absceso periamigdalino 65

5.9 Neumonía adquirida en la comunidad 66

5.10 Difteria 69

5.11 Tos ferina 70

5.12 Endocarditis bacteriana: tratamiento empírico inicial 71

5.13 Infecciones de piel y partes blandas 72

5.14 Celulitis secundaria a mordedura o contraída por contacto con el agua 75

5.15 Infecciones osteoarticulares 76

5.16 Sífilis 79

5.17 Sepsis del recién nacido y el niño 80
5.18 Infección urinaria 87
5.19 Diarrea aguda infecciosa....90
5.20 Peritonitis 92
5.21 Tuberculosis 94
5.22 Antibióticos para tratar infecciones neonatales 95

6. Infecciones bacterianas en adultos.... 101

6.1 Meningitis bacteriana aguda adquirida en la comunidad....101
6.2 Conjuntivitis, queratitis, endoftalmitis y celulitis periorbitaria....103
6.3 Faringitis aguda....104
6.4 Difteria....104
6.5 Sinusitis aguda no complicada....104
6.6 Infecciones odontógenas....105
6.7 Faringoamigdalitis complicada 105
6.8 Bronquitis aguda....106
6.9 Tos ferina 106
6.10 Exacerbación aguda de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)....106
6.11 Neumonía 108
6.12 Diarrea aguda 111
6.13 Infecciones del tracto urinario 114
6.14 Infección de piel y partes blandas....116
6.15 Infección intraabdominal....123
6.16 Endocarditis infecciosa....125
6.17 Sepsis y síndrome de sepsis 129
6.18 Infecciones relacionadas con catéter venoso central 134
6.19 Tuberculosis 142
6.20 Infecciones de transmisión sexual 149
6.21 Violencia o abuso sexual....158
6.22 Otras infecciones bacterianas....158

7. Tratamiento antibiótico de niños y adultos con cáncer y neutropenia febril 165

7.1 Evaluación del paciente en riesgo de neutropenia febril....165
7.2 Recomendaciones para el tratamiento inicial del paciente con fiebre y neutropenia, según grupo de edad y condición del paciente....170
7.3 Manejo de la neutropenia febril en pacientes con COVID-19 182

8. Profilaxis antimicrobiana 184
8.1 Profilaxis antimicrobiana en cirugía, niños y adultos 184
8.2 Profilaxis de endocarditis (adultos y niños).....191
8.3 Profilaxis de infección neonatal por *Streptococcus agalactiae* (estreptococo grupo B).....193
9. Contraindicaciones, efectos adversos e interacciones de los antibióticos 200
10. Función renal y tratamiento de las infecciones 217
11. Tratamiento de las infecciones producidas por hongos..... 245
11.1 Micosis endémicas.....245
11.2 Micosis sistémicas 248
11.3 Micosis cutáneas, subcutáneas y mucosas.....256
12. Contraindicaciones, efectos adversos e interacciones de los antimicóticos 259
13. Tratamiento de las enfermedades parasitarias..... 266
13.1 Protozoosis intestinales 266
13.2 Protozoosis de sangre y tejidos.....268
13.3 Helmintiasis 275
13.4 Otras parasitosis 279
14. Contraindicaciones, efectos adversos e interacciones de los medicamentos antiparasitarios 280
15. Tratamiento de las enfermedades relacionadas con el VIH 290
15.1 Infección por VIH y sida 290
15.2 Tratamiento de infecciones oportunistas en personas con infección por VIH 296
16. Tratamiento de infecciones virales, excepto VIH 303
16.1 Citomegalovirus (CMV) 303
16.2 Arbovirosis 306
16.3 Hepatitis 308
16.4 Herpes simple 314
16.5 Influenza 315
16.6 Varicela o herpes zóster.....316
16.7 Viruela símica o mpox.....316
16.8 Enfermedad por coronavirus (COVID-19) 318
17. Contraindicaciones, efectos adversos e interacciones de los antivirales 321

18. Riesgo del uso de antimicrobianos durante el embarazo y la lactancia 333

19. Estrategias para la prevención y el control de las enfermedades prevenibles por vacunación 349

19.1 Descripción de las vacunas disponibles, esquemas de vacunación y otros, por tipo de vacuna 349

Índice alfabético 379

Prólogo

© OPS

El descubrimiento y uso de los antimicrobianos marca uno de los hitos fundamentales en la historia de la medicina, abriendo la puerta a la curación de infecciones que, en otro tiempo, eran sentencias de muerte. Afecciones como la neumonía, la meningitis bacteriana, la tuberculosis y muchas otras han pasado de ser mortales a tratables gracias a este avance. Más aún, los cimientos de la medicina moderna —desde el tratamiento oncológico hasta los trasplantes de órganos y las intervenciones quirúrgicas complejas— reposan en la capacidad de controlar las infecciones que pueden surgir durante la atención médica. Sin embargo, esta piedra angular se encuentra bajo una amenaza creciente debido a la resistencia a los antimicrobianos, un desafío que obliga a la búsqueda constante de nuevos fármacos y estrategias terapéuticas.

La actualización constante del tratamiento de las enfermedades infecciosas se vuelve imperativa ante los cambios en la epidemiología de los agentes patógenos y, sobre todo, en su resistencia a los tratamientos existentes. Esta resistencia representa uno de los desafíos más significativos para la salud pública mundial, cuyo impacto devastador mundial, cuyo impacto devastador se estimó en aproximadamente 5 millones de muertes en el 2019, número que supera la mortalidad por enfermedades como el sida, la tuberculosis y la malaria combinadas.

El uso indiscriminado de antimicrobianos es el principal catalizador de la resistencia y subraya la necesidad de hacer un manejo prudente y adecuado de estos medicamentos. Este último abordaje no solo es clave para preservar la eficacia de los fármacos y prevenir el grave efecto en la morbilidad y mortalidad asociado a las enfermedades infecciosas, sino también para garantizar la accesibilidad económica de los tratamientos.

En este contexto de urgencia global, la Organización Panamericana de la Salud, desde hace casi dos décadas, ha impulsado la publicación de esta guía de *Tratamiento de enfermedades infecciosas 2024-2026*, ahora en su Novena edición, dirigida a médicos en formación de diversas especialidades. La guía se propone como un referente en la selección de tratamientos antiinfecciosos, equilibrando la necesidad de intervención farmacológica con el imperativo de limitar el uso de antimicrobianos a lo estrictamente necesario. Las recomendaciones se basan en la epidemiología actual y en los patrones de resistencia de los agentes patógenos en América Latina y el Caribe.

Además, esta guía integra los principios del sistema AWaRe de la Organización Mundial de la Salud, ofreciendo directrices claras y basadas en evidencia para el manejo de las infecciones más comunes. Asimismo, incluye una sección dedicada a la implementación de programas de optimización del uso de antimicrobianos en los centros de salud.

Nuestra aspiración es que esta guía contribuya significativamente a mejorar la prescripción y el manejo de los antimicrobianos, sirva para extender su vida útil y eficacia, y se convierta en una herramienta clave en la lucha contra la resistencia a los antimicrobianos. Confiamos en que este recurso fortalezca las estrategias de salud pública y marque un paso adelante hacia un futuro más saludable para la humanidad.

Jarbas Barbosa da Silva Jr.
Director
Organización Panamericana de la Salud

Colaboradores

Coordinación técnica

Pilar Ramón-Pardo

Comité editorial

Celia Mercedes Alpuche Aranda, México; Luis Bavestrello, Chile; Rosa María Bologna, Argentina; Rolando Cedillos Ortiz, El Salvador; Jesús Feris-Iglesias, República Dominicana; María Eugenia Gutiérrez Pimentel, Panamá; Alfonso José Guzmán, República Bolivariana de Venezuela; Marcela Hernández, Costa Rica; Luis Ricardo Illescas, Perú; Eduardo Savio, Uruguay; Mónica Thormann Peynado, República Dominicana, y Jeannete Zurita, Ecuador.

Colaboradores

Eduardo Arathoon, Guatemala; Laura Barcelona, Argentina; Márcio Borges, Brasil; Jorge Damián Chaverri, Costa Rica; Sergio Cimerman, Brasil; Liliana Ofelia Clara, Argentina; Jorge Enrique Gómez, Colombia; Carlos Grazioso, Guatemala; Celia Herbozo, Perú; Roberto Jabornisky, Argentina; Arnaldo Lopes Colombo, Brasil; Alfredo Matos, Panamá; Isabel Morell Vera, España; Joseph L. Nates, Estados Unidos de América; Duilio Núñez, Paraguay; Antonio Olry de Labry, España; Ernesto B. Pleités, El Salvador; Mónica Prieto, Argentina; Mónica Pujadas, Uruguay; Flávio de Queiroz Telles, Brasil; Rodolfo Ernesto Quirós, Argentina; Néstor Raimondi, Argentina; Fernando Riera, Argentina; Nancy Sandoval, Guatemala, y Luciana Spadacini, Argentina.

Centro de Información de Medicamentos Fundación FEMEBA, La Plata (Argentina)

Martín Cañas y Martín Urtasun

Organización Panamericana de la Salud

Departamento de Prevención, Control y Eliminación de Enfermedades Transmisibles
Sylvain Aldighieri, Director

Unidad de Enfermedades Desatendidas, Tropicales y Transmitidas por Vectores
Ana Nilce Elkhoury, Gamaliel Gutiérrez, Ana Luciánez, Roberto Montoya, Rubén Santiago Nichols, Martha Saboyá y Ronaldo Carvalho Scholte

Unidad de VIH, Hepatitis, Tuberculosis e Infecciones de Transmisión Sexual
Pedro Avedillo, Francisco León, Rubén Mayorga Sagastume, Ernesto Montoro, Hortencia Peralta, Leandro Soares Sereno y Omar Sued

Programa Especial de Resistencia a los Antimicrobianos
Miguel Calderón Cid, Germán Esparza Sánchez, Marcelo Galas, Agustina Forastiero, Roberto Melano, Daniel Reyes Gutiérrez y Carlos Santillán

Departamento de Innovación, Medicamentos y Tecnologías Sanitarias
Judit Rius Sanjuan, Directora

José Pablo Díaz Madrid y Edgar Robin Rojas

Departamento de Enfermedades No Trasmisibles y Salud Mental
Anselm Hennis, Director

Soad Fuentes-Alabi, Mauricio Antonio Maza Segura y Liliana Vásquez Ponce

Departamento de Emergencias de Salud
Ciro Ugarte, Director

Ángel Rodríguez y Andrea Vicari

Programa Especial de Inmunización Integral
Daniel Salas, Director

Margherita Ghiselli, Natalia Katz, Mirtha Margariños, Francisco Nogareda, Desirée Pastor, Yamila Romer, Gloria Rey, Daniel Salas Peraza y Álvaro Whittembury

Edición
María Roxane Salvatierra

Abreviaturas, siglas y símbolos

3TC	lamivudina
AAD	antivirales de acción directa
ABC	abacavir
ACr	aclaramiento de creatinina
ADN	ácido desoxirribonucleico
AINE	antiinflamatorio no esteroideo
APRI	índice de la razón aspartato aminotransferasa/plaquetas (por su sigla en inglés)
ARN	ácido ribonucleico
ATV	atazanavir
AUC	área bajo la curva (de concentración plasmática) (por su sigla en inglés)
AZT	zidovudina
BCG	bacilo de Calmette-Guérin
BIC	bictegravir
BLEE	betalactamasa de espectro extendido
BPaL	esquema de bedaquilina, pretomamid y linezolid (tratamiento tuberculosis multirresistente)
c	cada
CAB	cabotegravir
CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Estados Unidos de América)
CDF	combinación de dosis fijas
cél	célula
CIM	concentración inhibitoria mínima
CLSI	Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (por su sigla en inglés)
CMV	citomegalovirus
CPAP	presión positiva continua en las vías respiratorias (por su sigla en inglés)
CRE	Enterobacterales resistentes a carbapenemes (por su sigla en inglés)
CVC	catéter venoso central
CURB	confusión, nitrógeno ureico sanguíneo, frecuencia respiratoria, presión sanguínea (por su sigla en inglés)
CYP3A4	citocromo P450 3A4

DDD	dosis diaria definida
d	día
ddI	didanosina
DHPS	dihidropteroato sintetasa
DHFR	dihidrofolato reductasa
DMSA	ácido dimercaptosuccínico
DOR	doravirina
DRV	darunavir
DTG	dolutegravir
EBHGA	estreptococo betahemolítico del grupo A
ECOG	escala funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (por su sigla en inglés)
eGFR	tasa de filtración glomerular estimada
EFV	efavirenz
EGB	estreptococo del grupo B
EPOC	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERV	enterococos resistentes a vancomicina
ETV	etravirina
d4T	estaduvina
EVG	elvitegravir
fAPV	fosamprenavir
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos (Estados Unidos de América) (por su sigla en inglés)
FTA-ABS	prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes
FTC	emtricitabina
g	gramo
GCV	ganciclovir
h	hora
HACEK	*Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* y *Kingella*
HBsAg	antígeno de superficie del virus de la hepatitis B
HbE	hemoglobina E
IBP	inhibidor de la bomba de protones
IC	intervalo de confianza
IDV	indinavir
IECA	inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
Ig	inmunoglobulina
im	intramuscular

ITS	infección de transmisión sexual
iv	intravenoso(a)
kg	kilogramo
kgp	kilogramo de peso corporal
KPC	*Klebsiella pneumoniae* productora de betalactamasa
LCR	líquido cefalorraquídeo
LME	lista de medicamentos esenciales
LPV/r	lopinavir/ritonavir
MDR	multirresistente
mg	miligramo
min	minuto
ml	mililitro
MVC	maraviroc
NaCl	cloruro de sodio
NCCN	Red Nacional de Centros Oncológicos (por su sigla en inglés)
NVP	nevirapina
NVF	nelfinavir
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PAS	ácido paraaminosalicílico
PCR	reacción en cadena de polimerasa (por su sigla en inglés)
PFP	proteína fijadora de penicilina
PROA	Programa de optimización del uso de antimicrobianos
qSOFA	determinación rápida de la falla orgánica secuencial (por su sigla en inglés)
RAL	raltegravir
RM	resonancia magnética
RPR	reagina plasmática rápida (prueba no treponémica de sífilis)
RPV	rilpivirina
SAIV	*Staphylococcus aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina
SARM	*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina
SARV	*Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina
SASV	*Staphylococcus aureus* sensible a vancomicina
sc	superficie corporal
SDMO	síndrome de disfunción multiorgánica
SOFA	determinación de la falla orgánica secuencial (por su sigla en inglés)
sp	especie

spp	especies
SPICE	*Serratia*, *Providencia*, *Proteus* indol positivo, *Citrobacter*, *Enterobacter*
SQV	*saquinavir*
SRIS	síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
SRO	sales de rehidratación oral
St	*Streptococcus*
T20	enfuvirtida
TAF	tenofovir alafenamida
TAR	tratamiento antirretroviral
TB	tuberculosis
TB-DR	tuberculosis farmacorresistente
TB-RR	tuberculosis resistente a la rifampicina
TB-RR/ MDR	posible tuberculosis multirresistente
TB-MDR	tuberculosis multirresistente
TB-pre-XDR	tuberculosis preextensamente resistente
TB-XDR	tuberculosis extensamente resistente
TDF	tenofovir diproxil fumarato
TDO	tratamiento directamente observado
TFG	tasa de filtración glomerular
TPHA	prueba de hemaglutinación de *Treponema pallidum* (por su sigla en inglés)
TPPA	prueba de aglutinación de partículas para *Treponema pallidum* (por su sigla en inglés)
TPT	tratamiento preventivo de la tuberculosis
TPV	tipranavir
UCI	unidad de cuidados intensivos
UFC	unidades formadoras de colonias
UI	unidades internacionales
VDRL	prueba de detección de sífilis
VGC	valganciclovir
VHA	virus de la hepatitis A
VHB	virus de la hepatitis B
VHC	virus de la hepatitis C
VRS	virus respiratorio sincitial

1. CONSIDERACIONES GENERALES

Las sustancias antimicrobianas tienen la capacidad de destruir, impedir o retrasar la multiplicación de microorganismos. Pueden ser producidas naturalmente por bacterias, hongos filamentosos y actinomicetos (como la tetraciclina, la estreptomicina y la eritromicina, elaboradas por bacterias del género *Streptomyces*) o sintetizadas químicamente (sulfamidas, quinolonas).

Así, los antimicrobianos conforman un gran grupo de compuestos de estructuras diversas y numerosos mecanismos de acción que destruyen o interfieren la replicación o el crecimiento de bacterias, virus, hongos y parásitos. Según su uso, se denominan antibióticos, antivirales, antifúngicos o antimicóticos y antiparasitarios, respectivamente. A su vez, los antibióticos se pueden clasificar según la clase y el espectro de microorganismos sobre los que actúan, el camino bioquímico que interfieren y la estructura química que se une al sitio de acción.

El tratamiento con antibióticos está destinado a los pacientes con síntomas y signos clínicos de infección bacteriana. Su uso adecuado requiere obtener información sobre el paciente y su entorno (recuadro 1.1). Los factores determinantes de un tratamiento exitoso incluyen la selección del fármaco con base en los resultados microbiológicos, las pruebas de sensibilidad, el conocimiento de la penetración en el sitio de la infección, además de la dosis apropiada y el esquema terapéutico. Cuando se trata de infecciones graves (por ejemplo, en casos de choque séptico), es importante considerar los principios farmacocinéticos y farmacodinámicos que aseguran un uso apropiado de estos fármacos.

Los antibióticos pueden administrarse de forma empírica, cuando se desconoce el agente causal, o según los hallazgos microbiológicos, cuando el agente infeccioso ya se haya identificado y caracterizado. En ambas circunstancias el antibiótico seleccionado debe ser eficaz y seguro (recuadro 1.2).

Aunque el aislamiento del agente etiológico es beneficioso, pues facilita la elección del tratamiento más adecuado, no siempre es posible realizarlo oportunamente. Sin embargo, debe ser de regla en los casos de infección hospitalaria y en los de infecciones comunitarias graves. La interpretación de los datos de laboratorio debe hacerse teniendo en consideración el cuadro clínico, ya que los hallazgos pueden deberse a una colonización o contaminación de la muestra y no a infección.

La identificación del agente etiológico puede obviarse cuando haya pruebas de que la infección es causada por un determinado microorganismo y la experiencia indique que el mismo es sensible a un determinado antibiótico, como es el caso de algunas infecciones de transmisión sexual (ITS), la neumonía y la cistitis

comunitaria. Por otra parte, no todas las infecciones justifican el tratamiento antibiótico. Ejemplos de las últimas son la bacteriuria asintomática (excepto en embarazadas o procedimientos urológicos), los abscesos superficiales que pueden ser drenados y la diarrea sin sangre. Además, existen situaciones clínicas no infecciosas que pueden ser causa de fiebre y simular un cuadro infeccioso, tales como la flebitis química, la tromboembolia pulmonar y las enfermedades inmunitarias, entre otras.

Recuadro 1.1 Información sobre el paciente y su entorno (Información epidemiológica y otras)

- Edad, sexo, peso
- Coexistencia de la infección con otra enfermedad de base
- Antecedentes de hipersensibilidad a los antibióticos
- Condición de las funciones hepática y renal
- Estado inmunitario, coagulopatías, alergias
- Hospitalización previa y duración
- Uso previo de antibióticos y duración
- Exposición a procedimientos invasivos (por ejemplo, cirugía, catéter urinario, catéter vascular)
- Antecedentes de colonización, infección por microorganismos multirresistentes
- Resultados de la vigilancia de la resistencia a los antibióticos (perfil de sensibilidad)
- Prevalencia de los distintos agentes etiológicos según los diferentes tipos de infección
- Situación socioeconómica

Recuadro 1.2 Criterios de selección del antibiótico

Debe ser eficaz y seguro, y se tomará en consideración su:

- Composición y características farmacológicas, absorción, distribución en tejidos y líquidos orgánicos; metabolismo y excreción. Debe alcanzar concentraciones terapéuticas en el órgano diana.
- Espectro de acción
- Dosis y forma de administración
- Vía y período de administración
- Interacción con otros antibióticos o medicamentos (antagonismo, sinergia, ninguna)
- Efectos adversos y contraindicaciones

Recuadro 1.2 Criterios de selección del antibiótico (cont.)

- Potencial de inducción de resistencia
- Epidemiología de la resistencia en el hospital y la comunidad
- Epidemiología de infecciones prevalentes en el hospital y la comunidad
- Disponibilidad
- Costo
- Características del paciente: hipersensibilidad conocida, función renal y hepática, tolerancia a la vía de administración, adherencia

El diagnóstico presuntivo de una infección se basa en datos clínicos y epidemiológicos. Si ambos justifican el tratamiento antibiótico, la selección del fármaco dependerá tanto de la información con que cuenta el personal de salud, el estado general del huésped, el sitio de la infección y los datos epidemiológicos, como de las características del fármaco que se use y del agente o agentes causales, de haber más de uno. Cuando sea necesario administrar tratamiento empírico, se considerará el agente infeccioso que tenga mayor probabilidad estadística de causar la infección en esa situación clínico-epidemiológica.

El tratamiento empírico se justifica cuando no se dispone del diagnóstico del agente causal o la urgencia del caso lo requiera. Sin embargo, antes de iniciar el tratamiento, debe obtenerse la muestra para realizar el examen microscópico y facilitar la definición del tratamiento y para que el laboratorio microbiológico trate de aislar e identificar el agente etiológico y realice las pruebas de sensibilidad a los antibióticos pertinentes. En la actualidad, el uso de técnicas rápidas de laboratorio ha permitido acelerar el diagnóstico etiológico de la infección, lo cual facilita cambiar del tratamiento empírico al tratamiento dirigido y, en consecuencia, reducir el esquema inicial *(1)*.

Cuanto antes se inicie el tratamiento con el antimicrobiano adecuado, mayor será la posibilidad de beneficiar al paciente y a su comunidad. En relación con el paciente, la evaluación de la acción terapéutica del antibiótico seleccionado se basa en parámetros clínicos y de laboratorio, entre ellos, la curva térmica, los signos y síntomas específicos dependientes de la enfermedad infecciosa, el recuento leucocitario, el nivel de procalcitonina y otros marcadores de infección. Cuando el resultado de laboratorio indique que existe más de un antimicrobiano capaz de combatir al agente causal, se seleccionará aquel que:

- Sea poco tóxico y tenga menos efectos colaterales en las condiciones clínicas del paciente
- Tenga la vía de administración y posología más adecuadas
- Induzca menor resistencia

- Sea de menor costo
- Tenga el espectro más limitado respecto al agente patógeno infectante

El tratamiento simultáneo con más de un antibiótico solo se justifica en los casos de infecciones graves bajo tratamiento empírico o cuando se haya hecho el diagnóstico del agente causal y se trata de prevenir que surja resistencia (por ejemplo, en los casos de infección por *Mycobacterium tuberculosis* o de endocarditis por *Enterococcus faecalis*); infecciones mixtas (p. ej., en casos de infección abdominal o pelviana), o cuando el paciente tiene dos enfermedades por agentes causales diferentes (como en el caso de tuberculosis o lepra con infecciones de otra etiología).

1.1 Normativización del uso de antibióticos

El uso racional de antibióticos en instituciones requiere la existencia de un comité de control de infecciones intrahospitalarias, un comité de farmacología y un programa de optimización del uso de antimicrobianos (PROA, capítulo 4). Este último tendrá la responsabilidad de fijar las normas sobre el uso de antimicrobianos en la institución, de acuerdo con criterios establecidos y la experiencia existente sobre los fármacos. Asimismo, llevará el control permanente de la prescripción de aquellos antibióticos que la institución considere de uso restringido o de reserva. Además, hay condiciones institucionales que facilitan el uso racional de los antibióticos (recuadro 1.3) *(2)*.

Recuadro 1.3 Uso racional de antibióticos en instituciones de atención de la salud

Condiciones institucionales que facilitan el uso racional de los antibióticos

- Diseño y aplicación de un programa para la optimización del uso de antimicrobianos (PROA) que contemple objetivos basados en prioridades, estrategias e indicadores para su monitoreo (véase el capítulo 4)
- Comités de control de infecciones intrahospitalarias y de farmacoterapia en funciones
- Educación continua programada para el personal médico y de enfermería
- Vigilancia permanente de la resistencia a los antimicrobianos de los gérmenes aislados en el hospital
- Abastecimiento permanente de antimicrobianos seleccionados en la farmacia del hospital
- Laboratorio de microbiología con capacidad instalada para llevar a cabo aislamiento, identificación y pruebas de sensibilidad
- Uso uniforme y correcto de antimicrobianos en la profilaxis clínica y quirúrgica

Recuadro 1.3 Uso racional de antibióticos en instituciones de atención de la salud (cont.)

- Aplicación de normas sobre el uso de antimicrobianos para el tratamiento de las infecciones más frecuentes
- Difusión de información sobre la eficacia, la seguridad y el costo de los antimicrobianos
- Revisión de los esquemas de tratamiento empírico iniciales por especialista en infectología y médico tratante a las 48 horas de iniciado el tratamiento para ajustar el esquema inicial (reducción)
- Validación de los esquemas terapéuticos por farmacólogos clínicos para el ajuste de dosis, la reconstitución del fármaco, la forma de administración, la detección de eventos adversos y la prevención de interacciones medicamentosas
- Establecimiento de un sistema para monitorear el efecto del PROA con base en indicadores de consumo, del carácter apropiado de la prescripción (adherencia a pautas clínicas, reducción de los fármacos y cambio a vía oral) y de impacto, por ejemplo, infección por *Clostridiodes difficile,* microorganismos multirresistentes o mortalidad

En el recuadro 1.4 se resumen las 10 pautas más importantes del uso de antibióticos en la comunidad. En el capítulo 4, cuadro 4.1, figuran algunas medidas propuestas para controlar el uso de antimicrobianos en el ámbito hospitalario.

Recuadro 1.4 Los 10 mandamientos del uso de antimicrobianos en la comunidad

1. ¿Es necesario dar antibióticos? Educar al paciente sobre el manejo de los síntomas de infecciones no bacterianas.
2. Seleccionar el fármaco adecuado para dar en el blanco es mejor que disparar a ciegas.
3. Considerar los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos al seleccionar el antibiótico; administrarlos por el lapso mínimo en que se haya demostrado eficacia clínica. Considerar que ha disminuido el número de días de administración de los esquemas clásicos.
4. Estimular la adherencia de los pacientes al tratamiento.
5. Usar combinaciones de antibióticos solamente en situaciones muy específicas (tuberculosis, infecciones de transmisión sexual).
6. Evitar el uso de medicamentos genéricos de baja calidad.
7. Disuadir la autoprescripción de antibióticos.
8. Seguir solamente las guías bien documentadas.

Recuadro 1.4 Los 10 mandamientos del uso de antimicrobianos en la comunidad (cont.)

9. Utilizar la información del laboratorio microbiológico.
10. Recetar antibióticos empírica e inteligentemente, con conocimiento de la sensibilidad local y los datos de la vigilancia de la resistencia.

Adaptado de Levy Hara G, Amábile Cuevas C, Gould I, et al. "Ten Commandments" for the appropriate use of antibiotics by the practicing physician in an outpatient setting. Front Microbiol. 2011:2:230. Disponible en: https://doi:10.3389/fmicb.2011.00230.

Las iniciativas para promover conversaciones entre clínicos y pacientes con el propósito de proporcionar la mejor atención respaldada por documentación científica también incluyen aspectos relacionados con la prescripción de antimicrobianos. Esas iniciativas tienen por objeto involucrar a los pacientes en la discusión y toma de decisiones clínicas de manera constructiva. En ese sentido, se destacan cinco cuestiones (recuadro 1.5).

Recuadro 1.5 Cinco temas que clínicos y pacientes deberían considerar

1. La bacteriuria asintomática no se trata con antibióticos, excepto en el caso de mujeres embarazadas o pacientes que serán sometidos a un procedimiento urológico o quirúrgico.
2. Debe evitarse recetar antibióticos para infecciones de las vías respiratorias superiores.
3. No deben emplearse antibióticos para tratar la dermatitis por estasis en las extremidades inferiores.
4. Debe evitarse la búsqueda de infección por *Clostridioides difficile* en ausencia de diarrea.
5. Debe evitarse el uso profiláctico de antibióticos para prevenir endocarditis en caso de prolapso de la válvula mitral.

Adaptado de www.choosingwisely.org/societies/infectious-diseases-society-of-america.

1.2 Profilaxis antibiótica

La profilaxis antibiótica comprende el tratamiento de pacientes que todavía no se encuentran infectados ni han desarrollado la enfermedad. Idealmente, un fármaco sencillo, eficaz y no tóxico puede prevenir una infección producida por un microorganismo específico o erradicarla de manera temprana. La profilaxis se administra a pacientes con supresión inmunitaria, entre ellos, los sometidos a trasplante o cirugía; los que tienen alto riesgo de padecer endocarditis; quienes se someten a determinados procedimientos dentales, y mujeres embarazadas con infección por VIH (véase también el capítulo 8).

Referencias – Capítulo 1

1. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. P & T. 2015;40(4):277-283. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25859123/.
2. Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 2: management strategies and new agents. P & T. 2015;40(5):344-352. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25987823/.

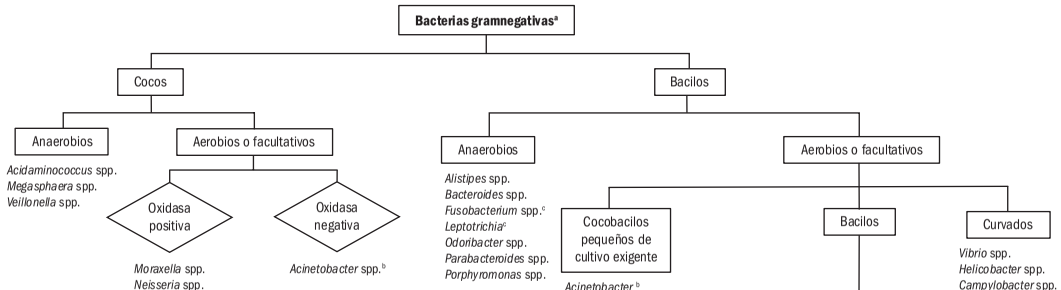
2. CLASIFICACIÓN DE AGENTES ETIOLÓGICOS

Tradicionalmente, la clasificación de las bacterias se ha basado en su fenotipo, que incluye tamaño, forma, características de tinción y propiedades bioquímicas. Sin embargo, en los últimos años, la clasificación se ha actualizado a la luz de los hallazgos genotípicos. La espectrometría de masas por tiempo de vuelo con desorción/ionización asistida por matriz (MALDI-TOF MS, por su sigla en inglés) se está aplicando cada vez más en los laboratorios de microbiología diagnóstica para la identificación de microorganismos. En comparación con las técnicas más tradicionales, esta tecnología ofrece la oportunidad de identificar bacterias, gran parte de las especies de levaduras y algunos géneros de hongos filamentosos de manera rápida y rentable. El método MALDI-TOF MS combina las ventajas de los ensayos fenotípicos con la rapidez y precisión de los ensayos moleculares. En los últimos años, ha sido cada vez más utilizado en los laboratorios de diagnóstico, debido a su alta reproducibilidad, rapidez y sensibilidad en el análisis, así como por los tiempos de respuesta más cortos, en comparación con los métodos fenotípicos. Además, se puede aplicar directamente a muestras clínicas. La técnica MALDI-TOF MS también tiene la capacidad de realizar más determinaciones por hora, requiere menos personal con experiencia mínima y garantiza la trazabilidad en todo el proceso. Algunas desventajas son el alto costo inicial del equipo, aunque el costo de la identificación es bajo.

Como es de esperar, existe una gran superposición entre genotipo y fenotipo, pero algunas diferencias han contribuido a la actualización de la taxonomía de las bacterias.

Las bacterias se clasifican en dos grandes grupos, según su comportamiento frente a la coloración de Gram y con base en las diferencias de composición de la pared bacteriana. Las especies grampositivas se tiñen de violeta y las gramnegativas, de rosa. En el diagrama 2.1 se encuentra la clasificación de las bacterias de importancia clínica, por género y especie.

Diagrama 2.1 Clasificación de las bacterias de mayor relevancia clínica, por género y especie



[a] En la mayoría de las infecciones por bacilos gramnegativos de importancia clínica, el método diagnóstico MALDI-TOF MS sirve para determinar género y especie. Tiene limitaciones para diferenciar cepas de *Escherichia coli* de las de *Shigella* y para discriminar ciertas especies que forman parte de complejos, por ejemplo: complejos *Enterobacter cloacae*, *Burkholderia cepacia* y *Pseudomonas fluorescens*.

[b] Pueden disponerse como cocos, cocobacilos o bacilos.

[c] Bacilos fusiformes.

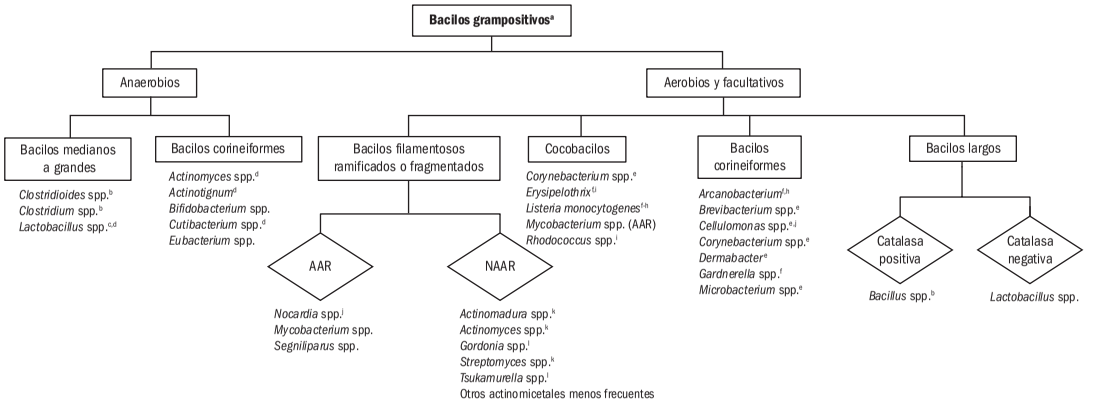
[d] No fermentan la glucosa.

[e] Fermentan la glucosa.

[f] Bacilos grandes rectos, desarrollo exigente (grupo HACEK).

[g] *Acidovorax*, *Alcaligenes*, *Ochrobacterum*, *Oligella*, *Chryseobacterium*, *Ralstonia*, *Delftia*, *Brevundimonas* y *Roseomonas*.

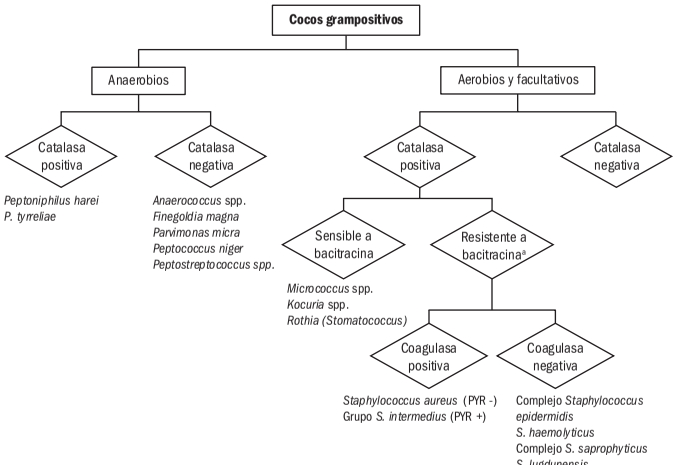
Diagrama 2.1 Clasificación de las bacterias de mayor relevancia clínica, por género y especie (cont.)



AAR: ácido alcohol resistente; NAAR: no ácido alcohol resistente.

[a] En la mayoría de las infecciones por bacilos grampositivos, MALDI-TOF MS es un instrumento diagnóstico que sirve para determinar, en pocos minutos, el género y la especie. Para los géneros con alto contenido de ácidos micólicos (micobacterias, Nocardia y géneros relacionados), se puede requerir un proceso de extracción previa. También identifica rápidamente las especies de Corynebacterium potencialmente toxigénicas (*C. dihptheriae, C. ulcerans, C. pseudotuberculosis*), por lo tanto, es muy útil para decidir rápidamente si se deben analizar las colonias sospechosas en busca del gen tox, mediante PCR en tiempo real. [b] Esporulados. [c] No esporulados. [d] Aerotolerante. [e] Catalasa positiva. [f] Catalasa negativa. [g] Móvil a temperatura ambiente. [h] Beta hemolisis. [i] Produce ácido sulfhídrico. [j] Produce pigmentos. [k] Produce micelio aéreo. [l] Parcialmente ácido alcohol resistente (tinción Kinyoun).

Diagrama 2.1 Clasificación de las bacterias de mayor relevancia clínica, por género y especie (cont.)

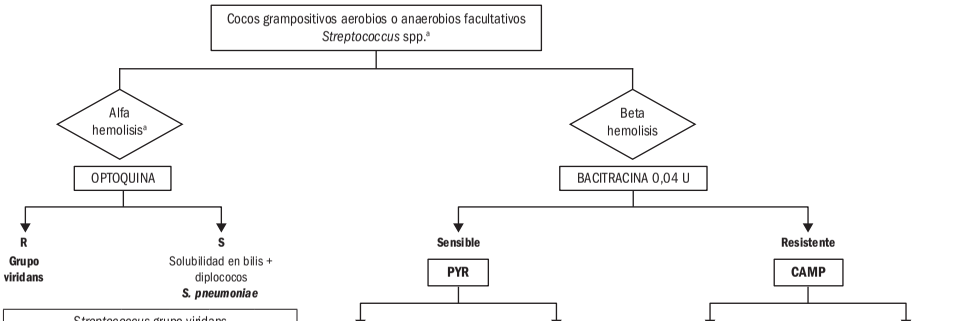


PYR: pirrolidonilarilamidasa.
[a] Bacitracina 0,04 U.

	GRAM	VAN	GAS	BE	NaCl[b]	PYR	LAP	SAT	MOV	HEMO
Abiotrophia – Granulicatella	C	S	-	-	-	+	+	+	-	α, δ
Aerococcus	RA	S	-	-	+	-	+	-	-	α
Aerococcus	RA,T	S	-	-	+	-	+	-	-	α
Enterococcus	C	S/R	-	+	+	+	+	-	V	α, δ
Facklamia	RA, C	S	-	-	+	+	+	-	-	δ
Facklamia languida	RA,T	S	-	-	+	+	+	-	-	δ
Gemella	RA,T, C	S	-	-	-	+	+	-	-	α, δ
Globicatella	C	S	-	V	+	V	-	-	-	α
Lactococcus	C	S	-	+	V	V	+	-	-	α, δ
Leuconostoc	C	R	+	V	V	-	-	-	-	α, δ
Pediococcus	RA,T	R	-	+	V	-	+	-	-	α
Streptococcus	C	S	-	V_1	V	V	+	-	-	α, β, δ
Vagococcus	C	S	-	+	V	+	+	-	+	α, δ

BE: hidrólisis de esculina en presencia de bilis; C: cadenas; GAS: estreptococo del grupo A; HEMO: tipo de hemolisis en agar sangre de oveja; LAP: leucinaminopeptidasa; MOV: movilidad; NaCl: cloruro de sodio; PYR: pirrolidonilarilamidasa; R: resistente; RA: racimos acúmulos; S: sensible; SAT: satelitismo; T: tétradas; VAN: vancomicina.
[b] Desarrollo en cloruro de sodio 6,5%.

Diagrama 2.1 Clasificación de las bacterias de mayor relevancia clínica, por género y especie (cont.)



Streptococcus grupo viridans

	ADH	VP	MAN	SOR
Grupo mitis	V	-	-	V
Grupo anginosus	+	+	-	-
Grupo mutans	-	+	+	+
Grupo salivarius	-	+	-	-
Grupo bovis[b]	-	+	V	-
S. suis	+	-	-	-

ADH: arginina dehidrolasa; MAN: fermentación de manitol; SOR: fermentación de sorbitol; V: variable; VP: producción de acetoína.

PYR: pirrolidonilarilamidasa.

[a] MALDI-TOF MS es un instrumento diagnóstico que permite determinar el género y la especie de la mayoría de los bacilos grampositivos. No obstante, tiene limitaciones con varias especies de estreptococos, incluida la distinción de *Streptococcus pneumoniae* de otros miembros del grupo *Streptococcus mitis*. Sin embargo, si se combina la prueba de solubilidad en bilis con los resultados de espectros MALDI-TOF, se puede obtener una identificación precisa de *S. pneumoniae*.

[b] Las cepas del grupo *S. bovis* hidrolizan la esculina y se diferencian de los enterococos porque son PYR negativa y no se desarrollan en cloruro de sodio 6,5%.

3. ANTIBIÓTICOS: MECANISMOS DE ACCIÓN Y RESISTENCIA

La resistencia a los antibióticos es la capacidad de una bacteria de no responder a la acción de esos fármacos. Actualmente, se reconoce como un fenómeno natural que antecede la presión de los antimicrobianos. La resistencia constituye un problema de salud pública creciente en todo el mundo y es consecuencia del proceso de selección natural, producto de mutaciones ocurridas al azar en la población bacteriana (o por la adquisición de mecanismos de resistencia por transferencia desde otras bacterias resistentes) debido a la presión selectiva del antibiótico. En la práctica, una bacteria es sensible a un antibiótico cuando este es eficaz frente a ella y se puede esperar la curación de la infección. Por el contrario, las bacterias son resistentes cuando su crecimiento solo puede inhibirse con concentraciones superiores a las que el fármaco puede alcanzar en el sitio de la infección. Los antibióticos no son mutagénicos; solo crean presión de selección *(1, 2)*.

Cuando se selecciona una bacteria resistente a un fármaco antibacteriano, sus descendientes suelen heredar esa resistencia y, con el tiempo y por presión del fármaco, la población de cepas resistentes se vuelve dominante en el nicho ambiental en el que se desarrolla. En otras ocasiones, los microorganismos utilizan mecanismos de transferencia de material genético, conocidos como resistencia transmisible, con lo cual pueden transferir su resistencia a su misma especie o a otras. Esta transferencia se debe a la presencia de plásmidos, transposones e integrones, que tienen una función muy importante en la diseminación de la resistencia a diversos antibacterianos.

Los mecanismos por los que las bacterias pueden adquirir material genético de otras bacterias son: la transformación, que consiste en la incorporación por una bacteria de ácido desoxirribonucleico (ADN) libre en el medio como resultado de la lisis de otras bacterias; la transducción, es decir, la transferencia de ADN cromosómico o plasmídico de una bacteria a otra utilizando como vehículo un bacteriófago (virus que utilizan bacterias para su desarrollo y reproducción), y la conjugación, que consiste en el intercambio de material genético entre dos bacterias (donante y receptora) mediante el contacto físico entre ambas. La unión de donante y receptor se efectúa mediante los pili conjugativos del donante codificados en el plásmido conjugativo. Los pili conjugativos son estructuras en forma de tubo hueco (sistema de secreción tipo IV), a través de las cuales pasa el material genético (plásmidos) a la célula receptora *(3)*. Esos mecanismos de diseminación de los genes de resistencia se dan fundamentalmente entre las mismas especies bacterianas, pero pueden darse también en especies y géneros distintos. Como resultado, tanto la bacteria dadora como la receptora expresarán todos los mecanismos de resistencia incluidos en el plásmido.

La resistencia bacteriana puede ser intrínseca o adquirida y debe analizarse desde el punto de vista poblacional, farmacocinético, molecular, farmacodinámico y, naturalmente, clínico.

La resistencia intrínseca de una bacteria a un antibacteriano surge de forma natural, en ausencia de mecanismos de presión de selección antimicrobiana y se caracteriza por ser inherente a una especie en particular. Estos microorganismos pueden expresar mecanismos de resistencia natural (por ejemplo, betalactamasas cromosómicas), perder los sitios blanco o tener barreras naturales que evitan la acción del agente antimicrobiano al no poder alcanzar su objetivo. Es una propiedad innata de la bacteria, en la que pueden participar uno o varios mecanismos de resistencia. El conocimiento de la resistencia intrínseca ayuda al microbiólogo a identificar las bacterias y al médico tratante, a no utilizar un antibiótico para una bacteria que presente resistencia a él, como en el caso de la nitrofurantoína y la colistina para cepas de la tribu *Proteae* o ampicilina, amoxicilina y cefalosporinas de primera generación, para las de *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii, Morganella morganii, Providencia* spp. y *Serratia* spp.

La resistencia adquirida es un verdadero cambio de la composición genética, de tal manera que, si una bacteria alguna vez fue sensible a un antimicrobiano, al adquirir resistencia, el fármaco en cuestión pierde su eficacia. El análisis genético ha permitido establecer que la resistencia adquirida puede ser un fenómeno temporal cuando está condicionada por factores de su medio. Por ejemplo, las cepas de *Escherichia coli* son resistentes a los aminoglucósidos cuando crecen en condiciones anaeróbicas y las de *Pseudomonas aeruginosa* son resistentes a la polimixina y los aminoglucósidos cuando hay exceso de iones de magnesio en el medio. La resistencia adquirida también puede ser permanente en el caso de existir mutaciones o cuando se debe a la adquisición de material genético externo a través de plásmidos, transposones, integrones u otros. El fenómeno de tolerancia debe considerarse un tipo de resistencia adquirida, aun cuando el microorganismo siga siendo sensible al medicamento. Los mecanismos de resistencia desarrollados por las bacterias podrían resumirse en los siguientes:

1. Expulsión del antibiótico del interior de la célula bacteriana, que limita la concentración intracelular del fármaco por medio de un sistema de eflujo. Para ello, la bacteria dispone de bombas de expulsión dependientes de energía, que pueden comportarse como sistemas de eliminación de uno o varios antibióticos. Es uno de los principales mecanismos de resistencia intrínseca.

2. Neutralización del antibacteriano mediante enzimas que lo vuelven inactivo. Las enzimas más importantes son las betalactamasas, que inactivan los antimicrobianos betalactámicos, los que, a su vez, son el tratamiento de primera elección para infecciones como neumonía, meningitis, faringitis, otitis, infecciones del tracto urinario y de partes blandas y sífilis, entre otras. A este grupo pertenecen las betalactamasas cromosómicas y plasmídicas de tipo AmpC, las betalactamasas de espectro extendido (BLEE, como las del tipo CTX-M-) y las carbapenemasas (por ejemplo, del tipo NDM- o KPC-).

Otras enzimas que afectan a otras familias de antibióticos son, por ejemplo, las adenilciclasas, fosforilasas y acetilasas, que modifican e inactivan los aminoglucósidos y el cloranfenicol.

3. La alteración o modificación del sitio de unión del fármaco antimicrobiano o su protección (como es el caso de ciertos mecanismos de resistencia a quinolonas [Qnr]) se traduce en una pérdida de la afinidad y, por ende, impide la acción del medicamento *(4)*.

4. La alteración de la permeabilidad bacteriana, que limita el ingreso del antibacteriano, es un mecanismo importante en las bacterias gramnegativas, pues poseen canales proteicos denominados porinas que permiten o impiden el paso de moléculas hidrofóbicas, aunque los antimicrobianos hidrófilos pequeños sí pueden penetrar en la bacteria. No obstante, si se producen mutaciones que modifican el canal del poro o reducen el número de porinas en la membrana, el ingreso del fármaco se verá afectado.

5. Biofilmes. Las bacterias que forman biofilm están protegidas de la luz ultravioleta, la deshidratación, la acción de los antibióticos, los mecanismos de defensa del organismo, como la fagocitosis, y otras amenazas ambientales. Estas bacterias son mucho más resistentes que cuando se encuentran en estado planctónico y su inhibición requiere concentraciones de antibióticos de 10 a 1000 veces superiores a las necesarias para conseguir el mismo efecto sobre las células planctónicas. La resistencia a los antibióticos dentro del biofilm se debe a múltiples mecanismos, que pueden incluso actuar de forma sinérgica. Estos son distintos a los que presentan las células planctónicas, es decir, a los mecanismos clásicos de resistencia antimicrobiana codificados genéticamente, como los mencionados anteriormente. No obstante, los mecanismos clásicos también funcionan en las bacterias del biofilm y los genes causantes pueden transferirse con facilidad entre esas bacterias. Aunque no se conocen con exactitud los mecanismos de resistencia dentro del biofilm, se consideran fundamentalmente fenotípicos, ya que cuando las bacterias que lo componen crecen en su forma planctónica en el laboratorio son sensibles a los antibióticos. Específicamente, la resistencia antimicrobiana de las bacterias presentes en un biofilm puede deberse a alguno de los siguientes mecanismos: a) mala penetración del fármaco o disminución de su difusión a través de la matriz extracelular del biofilm; b) acción alterada debido a condiciones ambientales; c) destrucción del antibiótico por enzimas; d) sobreexpresión a enzimas que destruyen antibióticos; e) células persistentes, y f) expresión de genes de resistencia específicos de los biofilmes.

En los párrafos siguientes se describen, para cada clase de antibióticos, los compuestos individuales, su actividad y su mecanismo de acción y resistencia.

3.1 Clasificación de antibióticos y mecanismos de acción y resistencia

Betalactámicos

Carbapenemes, cefalosporinas, inhibidores de betalactamasas, monobactames, penicilinas

Actividad y mecanismo de acción. La matriz rígida de la pared celular de las bacterias grampositivas y gramnegativas depende de uno de sus componentes, el peptidoglicano. Esa rigidez previene la ruptura osmótica del microorganismo. Las bacterias grampositivas tienen la pared celular gruesa y el peptidoglicano está ubicado en una capa localizada por fuera de la membrana bacteriana. En las gramnegativas, aunque la pared celular es mucho más delgada, existe una membrana externa constituida por lipopolisacáridos, que se ubica por encima del peptidoglicano. De ahí que existan dos membranas como parte de la envoltura bacteriana. Para llegar a su blanco, el betalactámico debe poder atravesar la membrana externa. Los antibióticos betalactámicos se unen covalentemente a las proteínas fijadoras de penicilina (PFP) de la membrana citoplasmática bacteriana, que son enzimas que fabrican peptidoglicano. La unión del betalactámico a las PFP disminuye la síntesis de nuevo peptidoglicano. Como consecuencia, se detiene el crecimiento de la bacteria, que posteriormente se lisa. Estos antibióticos son bactericidas lentos que ejercen su acción en la fase de crecimiento bacteriano. Una vez que el antibiótico deja de actuar, las bacterias vuelven a reproducirse en 2 horas o menos.

Resistencia. Los mecanismos que intervienen en esta resistencia son múltiples:

1. Modificaciones de la cantidad o calidad (alteración del sitio blanco) de las PFP. Es el mecanismo de resistencia a betalactámicos más común de las bacterias grampositivas, aunque también se observa en algunos géneros de bacterias gramnegativas, como *Neisseria (5)*. También puede ocurrir que las PFP sean reemplazadas por otras de características diferentes (estafilococo resistente a meticilina). En los microorganismos grampositivos puede darse una disminución de la afinidad de las PFP por el antibiótico (también descrito en gramnegativos, como *Neisseria gonorrhoeae*, o puede que esas proteínas sean producidas en otra cantidad.
2. Producción de betalactamasas. En el caso de bacterias grampositivas que carecen de membrana externa, estas enzimas se excretan al exterior de la célula, lo que permite degradar las moléculas de antibiótico circundantes. Este mecanismo no es muy eficiente y por ello no es prevalente en este grupo bacteriano (como lo es la modificación del sitio blanco de los betalactámicos, las PFP) *(6)*. Entre las bacterias gramnegativas, la producción de betalactamasas es el principal mecanismo de resistencia a los antimicrobianos betalactámicos *(7)*. Las betalactamasas se excretan

y concentran en el espacio periplásmico, entre la pared bacteriana y la membrana externa. Debido a su amplia variedad (actualmente hay más de 1400 betalactamasas descritas), se han clasificado según sus características moleculares y funcionales. En cuanto a su espectro de acción, se las puede dividir en las de espectro ampliado, que generalmente pueden hidrolizar penicilinas y cefalosporinas de primera generación (por ejemplo, TEM-1 y SHV-1), y las de espectro extendido, que suelen ser codificadas en plásmidos y pueden hidrolizar penicilinas, monobactames y cefalosporinas de primera a cuarta generación, pero no carbapenemes. Un ejemplo muy diseminado entre las BLEE son las de la familia CTX-M. También están las cefalosporinasas del tipo AmpC, que tienen una función importante en la resistencia a cefalosporinas, cefamicinas y, en menor medida, a carbapenemes, tanto en relación con bacterias entéricas como con agentes patógenos no fermentativos (resistencia intrínseca en algunas bacterias, como las del género *Pseudomonas*, y en enterobacterias, por ejemplo, de los géneros *Enterobacter* y *Citrobacter*, aunque también pueden ser plasmídicas). Un tercer tipo de betalactamasas está constituido por las carbapenemasas, que pueden degradar todos los agentes betalactámicos y eliminar ese grupo de antimicrobianos como opción terapéutica. Entre las carbapenemasas se han descrito aquellas que poseen una serina en el sitio activo (tipo KPC) o las que ejercen su acción hidrolítica mediante uno o dos iones de zinc esenciales en los sitios activos, llamadas por eso metalobetalactamasas (NDM, VIM, IMP). Estas últimas son incapaces de hidrolizar monobactames.

3. Disminución de la concentración de antibiótico dentro de la bacteria, que puede deberse a la modificación de la permeabilidad de la membrana externa o a bombas de eflujo. Se da en bacterias gramnegativas en las que la penetración del antibiótico es a través de canales proteicos, las porinas, y la expulsión, a través de bombas de eflujo con perfiles de sustratos variables (estas bombas también pueden encontrarse en bacterias grampositivas). Las alteraciones de la síntesis o estructura de los canales disminuyen o impiden la penetración del antibiótico.

4. Tolerancia. Este fenómeno consiste en la capacidad de ciertas poblaciones bacterianas de sobrevivir la exposición a concentraciones altas de un antibiótico, sin modificar la concentración inhibitoria mínima (CIM), al disminuir los procesos metabólicos bacterianos esenciales. El fenotipo de tolerancia se ha descrito tanto para bacterias grampositivas como gramnegativas. Su significado clínico no es claro, aunque en el caso de algunas infecciones puede determinar la necesidad de asociar dos antimicrobianos. Esto se ha comprobado en infecciones estafilocócicas que no responden al tratamiento con un antibiótico. La tolerancia es la disminución o pérdida de la capacidad bactericida de un antibiótico en relación con un aislamiento determinado *(8)*.

Cefalosporinas

Actividad y mecanismo de acción. Las cefalosporinas pueden ser de primera a quinta generación, según su actividad antimicrobiana. Las de primera generación son activas, sobre todo, contra cocos grampositivos, con algunas excepciones (*Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina y *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa-negativa resistentes a meticilina). Su actividad contra bacilos gramnegativos (*Escherichia coli, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Proteus, Haemophilus influenzae* y anaerobios) es menor, aunque mejora en las de segunda generación. También son activas contra cocos gramnegativos (*Neisseria meningitidis* y *N. gonorrhoeae*). Las de tercera generación son activas contra microorganismos grampositivos y las más potentes, también contra bacilos gramnegativos (p. ej., cefotaxima y ceftriaxona), pero no todas son activas contra cepas de *Pseudomonas aeruginosa,* sobre la que la ceftazidima sí es activa. La cefepima, de cuarta generación, es especialmente activa contra enterobacterias y, al igual que la cefpiroma, también de cuarta generación, es activa contra cepas de *P. aeruginosa*. Ambas son eficaces contra cocos grampositivos. La ceftarolina es una cefalosporina bactericida semisintética de quinta generación, con excelente actividad in vitro contra agentes patógenos grampositivos, incluidas las cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM) debido a su gran afinidad por la PFP2a, por lo que es una buena opción de monoterapia para infecciones de piel y partes blandas. Sin embargo, la ceftarolina no tiene actividad contra microorganismos gramnegativos problemáticos (por ejemplo, *Pseudomonas* o *Acinetobacter*), lo que limita su uso en el tratamiento de infecciones nosocomiales graves.

El ceftobiprol es una cefalosporina parenteral de quinta generación y amplio espectro que inhibe la síntesis de la pared celular al unirse a las PFP2a y PFP2x, que causan resistencia entre estafilococos y neumococos, respectivamente. Tiene buena actividad contra bacterias aerobias y anaerobias grampositivas, pero en el caso de las gramnegativas depende de la especie de bacteria de que se trate. El ceftolozano, también de quinta generación, puede ser una opción para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas e infecciones del tracto urinario. Este antibiótico se combina con el inhibidor de betalactamasas tazobactam, ya que las infecciones bacterianas multirresistentes generalmente lo son a todos los antibióticos betalactámicos debido a la presencia de BLEE, las que son inhibidas por el tazobactam.

Cefiderocol

Esta es una nueva cefalosporina siderófora. Tiene una estructura similar a la cefepima (grupo pirrolidinio en la cadena lateral C-3, que mejora la estabilidad frente a las betalactamasas) y a la ceftazidima (la misma cadena lateral C-7 que confiere una mayor estabilidad frente a las betalactamasas y un mejor transporte a lo largo de la cadena externa). La principal diferencia es la adición de un grupo clorocatecol en el extremo de la cadena lateral C-3, que mejora aún más la

estabilidad de la betalactamasa y confiere actividad sideróforа. Los sideróforos son moléculas quelantes naturales del hierro utilizadas por las bacterias para facilitar su transporte.

El cefiderocol parece ser activo contra la mayoría de las cepas de la orden Enterobacterales y las especies *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa* y *Stenotrophomonas maltophilia*, incluidos los aislamientos resistentes a carbapenemes, ceftazidima/avibactam, ceftolozano/tazobactam, meropenem/vaborbactam, imipenem/relabactam y polimixinas. Sin embargo, se ha informado que la resistencia a cefiderocol es alta en ciertas cohortes. La prevalencia de heterorresistencia también puede ser alta y cada vez se informan más casos de resistencia que surgen durante el tratamiento.

La resistencia a cefiderocol se asocia con una combinación de mecanismos, cada uno de los cuales contribuye a reducir la sensibilidad a ese fármaco: betalactamasas (ciertas variantes de enzimas de tipo PER, SHV, BEL, KPC y NDM), mutaciones que afectan la expresión/función de los receptores de sideróforos (genes implicados con mayor frecuencia: *cirA* y *fiu* en Enterobacterales, *piuA* y *piuD* en *P. aeruginosa, pirA* y *piuA* en *A. baumannii*) y, en menor medida, mutaciones que afectan la expresión/función de porinas o bombas de eflujo o modificación del sitio blanco (PBP-3). Cada uno de estos mecanismos por sí solo suele ser insuficiente para elevar la CIM del cefiderocol por encima de los puntos de corte de farmacocinética/farmacodinámica. Por lo tanto, la resistencia a cefiderocol suele ser el resultado de combinaciones de los mecanismos de resistencia antes mencionados. Una combinación de betalactamasas y la permeabilidad reducida debida a mutaciones que afectan a las porinas o a los receptores de sideróforos parece ser el mecanismo de resistencia más común *(9)*.

Penicilinas

Sobre la alergia a la penicilina. En los Estados Unidos de América, aproximadamente 10% de los pacientes indican haber tenido una reacción alérgica a alguna penicilina en el pasado, aun cuando no tienen reacciones mediadas por IgE verdaderas. Se ha determinado que menos de 1% de la población tiene efectivamente alergia a las penicilinas. A menudo se administran antibióticos de amplio espectro como una opción a la penicilina. El uso de tales antibióticos para tratar a pacientes supuestamente alérgicos a la penicilina se asocia con un aumento de los costos de la atención de la salud y del riesgo de resistencia a los antibióticos y con un uso subóptimo del tratamiento antibiótico. Por lo tanto, antes de recetar antibióticos de amplio espectro a un paciente que se piensa que es alérgico a la penicilina, se recomienda evaluarlo para determinar si dicha alergia es efectivamente tal (mediada por IgE), por medio de la historia clínica y un examen físico y, cuando corresponda, una prueba cutánea y una dosis de prueba *(10)*.

Actividad y mecanismo de acción. Por lo general, las penicilinas naturales (G y V) son más activas contra las bacterias grampositivas que las semisintéticas, como la ampicilina y la amoxicilina, excepto para cepas de *S. aureus* y *S. epidermidis* resistentes a la penicilina. La penicilina G es más eficaz que la V contra cepas de *Neisseria* y *Haemophilus*, mientras que las semisintéticas son más eficaces contra algunos bacilos gramnegativos. Los anaerobios gramnegativos, excepto algunas especies de *Bacteroides*, pueden ser sensibles a todas las penicilinas. Su acción depende de su núcleo betalactámico, que se une a la PFP e interfiere así con la síntesis y el ensamblaje del peptidoglicano y, por ende, con la rigidez de la pared celular. Asimismo, parecería inhibir el proceso de transpeptidación que serviría para anclar el peptidoglicano producido al ya existente.

Resistencia. Es causa de la producción de betalactamasas que hidrolizan la unión betalactámica, por alteración de la PFP blanco de la acción del antibiótico o por alteración de la permeabilidad de la pared que evita la penetración del fármaco.

Carbapenemes

Doripenem, ertapenem, imipenem y meropenem

Los carbapenemes son antibióticos betalactámicos únicos por su resistencia a la hidrólisis de la mayoría de las betalactamasas que afectan a las penicilinas, cefalosporinas y monobactámicos. Sin embargo, el principal mecanismo de resistencia es la adquisición de betalactamasas denominadas carbapenemasas, codificadas generalmente en plásmidos (p. ej., del tipo KPC, NDM, VIM, IMP y otras), en grupos bacterianos como Enterobacterales, *Pseudomonas* spp. y *Acinetobacter* spp. La resistencia a estos antibióticos también puede ser producto de la hiperproducción de betalactamasas que no tienen actividad carbapenemasa neta, combinada con la hiperproducción de bombas de eflujo o la disminución de la permeabilidad de la membrana externa o ambas.

Los carbapenemes presentan un amplio espectro de actividad frente a bacterias grampositivas y gramnegativas aerobias y anaerobias.

Doripenem

Actividad y mecanismo de acción. Este es un antibiótico con actividad comparable al imipenem y meropenem. Del grupo, es el que tiene más actividad contra aislamientos de *P. aeruginosa*.

Resistencia. Las especies *S. maltophilia* y *Burkholderia cepacia* son intrínsecamente resistentes a este antibiótico, así como a otros carbapenemes.

Ertapenem

Actividad y mecanismo de acción. Su actividad contra enterobacterias es similar a la del imipenem, meropenem y doripenem. Tiene actividad contra cepas de *S. pneumoniae*, *Staphylococcus* spp. sensible a meticilina, *Listeria* y *Bacillus* spp. Tiene buena actividad contra microorganismos anaerobios.

Resistencia. No tiene actividad contra enterococos, *P. aeruginosa* ni *A. baumannii.*

Imipenem

Actividad y mecanismo de acción. Es eficaz contra cocos grampositivos aerobios (*Staphylococcus* betahemolítico y *S. pneumoniae*); inhibe el desarrollo de las especies *Enterococcus faecalis* y *E. faecium*, excepto cuando estos últimos son resistentes a la ampicilina, pues también lo son al imipenem. Son sensibles al imipenem las cepas de *S. aureus* y *S. epidermidis* (excepto las que son resistentes a meticilina) así como las enterobacterias, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* y especies de *Acinetobacter*, *Campylobacter*, *Yersinia*, y anaerobios, como *Clostridioides* y *Bacteroides*.

Resistencia. Falla al atravesar la membrana externa (permeabilidad), mecanismo particularmente importante en la especie *P. aeruginosa*.

Meropenem

Actividad y mecanismo de acción. Tiene actividad similar al imipenem, pero su gran capacidad de penetrar la célula bacteriana le confiere una ligera ventaja dentro de ese grupo de antibióticos.

Resistencia. Los carbapenemes no tienen actividad contra la especie *S. maltophilia* debido a la producción de betalactamasas, que hidrolizan este grupo de antimicrobianos y a la pérdida o ausencia de la porina D-2 de la membrana externa. También tienen poca actividad contra *Enterobacter* sp. cuando ciertas cepas son hiperproductoras de betalactamasa cromosómica.

Monobactames – Aztreonam

Actividad y mecanismo de acción. A diferencia de las penicilinas, las cefalosporinas y los carbapenemes, los monobactámicos son agentes betalactámicos monocíclicos (es decir, no se fusionan con un anillo adyacente). El aztreonam, el único fármaco disponible de esta clase, ha sido modificado químicamente con cadenas laterales a partir de una estructura central que se aisló originalmente de la especie *Chromobacterium violaceum*. Tiene poca actividad contra las bacterias grampositivas anaerobias por su incapacidad de ligarse a las PFP. Sin embargo, tiene buena actividad contra bacilos gramnegativos aerobios. Su acción es similar a la de otros betalactámicos, con actividad sobre la mayoría de las especies de Enterobacterales, *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *Neisseria* y *Aeromonas* y poca actividad contra las especies *S. maltophilia*, *B. cepacia* y *Acinetobacter*.

Agentes betalactámicos combinados con inhibidores de betalactamasas *(11-14)*

Actividad y mecanismo de acción. La combinación amoxicilina/clavulanato es eficaz para el tratamiento de otitis media aguda en niños, infecciones

respiratorias e infecciones de la piel, entre otras, causadas por especies productoras de betalactamasas, como *Haemophilus* sp., *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus* sp., *Klebsiella* sp., *E. coli*, otros bacilos gramnegativos, *Bacteroides* y otros microorganismos anaerobios. Otros compuestos de esta clase son piperacilina/tazobactam, ticarcilina/ácido clavulánico, cefoperazona/sulbactam y amoxicilina/sulbactam. Todo este grupo de antimicrobianos tiene características y espectro de acción similares, con excepción de la acción del clavulanato contra ciertas cepas de *Klebsiella* que son resistentes al sulbactam y tazobactam. Cuando se administran junto con otro antibiótico son capaces de neutralizar tanto las penicilinasas de las cepas de *Staphylococcus* y *Enterococcus*, como la acción de la betalactamasa de las de *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *H. ducreyi* y *N. gonorrhoeae* y las betalactamasas de espectro ampliado y de espectro extendido de especies de Enterobacterales.

El ceftolozano se une mejor a las PFP que la ceftazidima. Es estable ante muchos mecanismos de resistencia de la especie *P. aeruginosa*, pues penetra esa bacteria independientemente del canal OprD y tiene actividad frente a microorganismos con deficiencias o mutaciones de porina.

La combinación ceftazidima/avibactam es un inhibidor no betalactámico de betalactamasa; actúa mediante la formación de un enlace covalente con la enzima, que es estable a la hidrólisis. Inhibe las betalactamasas clase A y C de Ambler y algunas enzimas de la clase D, incluidas las betalactamasas de amplio espectro, carbapenemasas KPC y OXA-48 y enzimas AmpC.

El mecanismo de eflujo tiene poco efecto sobre el ceftolozano, ya que ese fármaco no es un sustrato para las bombas de eflujo que se encuentran comúnmente en aislamientos de *P. aeruginosa*. Además, la poca afinidad por AmpC mantiene su actividad frente a cepas de *P. aeruginosa* hiperproductoras de AmpC.

La combinación ceftolozano/tazobactam se destaca por su actividad contra cepas de *P. aeruginosa*. Un 90% de aislamientos de esa especie fueron inhibidos por una combinación ceftolozano/tazobactam en una concentración de 4 µg/ml (MIC 90) *(15, 16)*, que lo convierte en el antibiótico más potente de uso clínico contra esa especie.

El avibactam es un inhibidor no betalactámico de betalactamasas que se encuentra disponible en combinación con ceftazidima. Esa combinación fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos en 2015, en combinación con metronidazol, para el tratamiento de infecciones intraabdominales y urinarias complicadas, incluida la pielonefritis por agentes patógenos resistentes a los antibióticos, entre ellos, los gramnegativos multirresistentes. Este antibiótico no inhibe las enzimas de la clase B (metalobetalactamasas) ni muchas enzimas de la clase D.

Resistencia. Existen mecanismos de resistencia a estos inhibidores, ya sea de carácter intrínseco, porque la bacteria produce betalactamasas cromosómicas que no son inhibidas (*Serratia*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter* sp., *P. aeruginosa*), hiperproducción de betalactamasa que no se compensa con la acción del sulbactam, ácido clavulánico o clavulanato o porque la acción de la betalactamasa sobre el antibiótico asociado hace que la actividad del mismo disminuya tanto que no se compensa por la adición de sulbactam, ácido clavulánico o clavulanato. Ambas situaciones se dan con cepas de *E. coli* y *Klebsiella* sp. También hay betalactamasas resistentes a la inhibición por estos fármacos. Se han descrito mecanismos de resistencia para ceftazidima/avibactam (principalmente mutantes de KPC y de ciertas BLEE, como CTX-M resistentes a la acción del avibactam con reducción de la expresión de porinas, principalmente en *K. pneumoniae*). Los principales mecanismos asociados con la resistencia a vaborbactam/meropenem en cepas de la orden Enterobacterales productoras de KPC son la alteración de la permeabilidad debido a mutaciones de porina asociadas con una mayor expresión de KPC y aumentos en la producción de bombas de eflujo. La expresión de carbapenemasas de clase B y D es la principal causa de resistencia a imipenem/cilastatina/relebactam entre cepas de Enterobacterales resistentes a carbapenemes (CRE), aunque se han descrito aislamientos resistentes con un aumento del número de copias de bla_{KPC} con alteraciones en la permeabilidad en la especie *Klebsiella pneumoniae*. En general, la resistencia a sulbactam/durlobactam descrita en relación con la especie *A. baumannii* se asoció con la producción de NDM-1, con sustituciones en PFP3 y con mecanismos de resistencia no descritos aún.

La primera generación de inhibidores de betalactamasa introducidos en la atención clínica incluye los llamados inactivadores suicidas con estructura de betalactámicos (ácido clavulánico, tazobactam y sulbactam). Estos fármacos son hidrolizados por las serina betalactamasas, pero permanecen unidos al residuo de serina del sitio activo, para inactivar así la enzima. La segunda generación corresponde a compuestos no basados en betalactámicos, los diazabiciclooctanos o DBO, como avibactam, relebactam y durlobactam. Estos fármacos actúan como inhibidores reversibles de las carbapenemasas de clase A (p. ej., KPC-2), BLEE (p. ej., CTX-M), cefalosporinasas de clase C (p. ej., AmpC del complejo *Enterobacter cloacae* y *P. aeruginosa*), y algunas de la clase D, en particular la carbapenemasa OXA-48. Sin embargo, ninguno de estos compuestos inactiva eficazmente las metalobetalactamasas de forma clínicamente significativa. El vaborbactam integra la tercera generación de inhibidores de betalactamasa: compuestos de boronato capaces de inhibir las PFP al potenciar los betalactámicos y tener actividad bactericida sinérgica en combinación con los últimos.

Ceftazidima/avibactam

Es una combinación de una cefalosporina de tercera generación (ceftazidima) y un inhibidor de betalactamasas (avibactam) para ampliar su espectro y

potencia antibacteriana, dado que la ceftazidima actúa inhibiendo la síntesis del peptidoglicano de la pared celular mediante unión a las PBP, lo que ocasiona la lisis y muerte de la bacteria. Por su parte, el avibactam es un inhibidor de betalactamasa aprobado por la FDA en el 2015.

Este antibiótico se administra por vía intravenosa y ha sido aprobado para el tratamiento de adultos con infecciones del tracto urinario complicadas, como la pielonefritis, e infecciones intraabdominales complicadas, neumonía adquirida en el hospital (incluida la asociada a ventilación mecánica) y otras infecciones causadas por microorganismos gramnegativos aerobios en pacientes con opciones de tratamiento limitadas. También fue aprobado para el tratamiento de pacientes pediátricos. La combinación ceftazidima/avibactam tiene actividad amplia frente a muchos aislamientos de Enterobacterales y *P. aeruginosa* que expresan una o varias betalactamasas, incluidas las BLEE, KPC, OXA-48 y enzimas del tipo AmpC. También está en desarrollo la combinación avibactam con aztreonam, que brinda actividad contra cepas de Enterobacterales que expresan tanto serina betalactamasas como metalobetalactamasas.

Los mecanismos de resistencia más relevantes descritos son las mutaciones en el gen bla_{KPC}, que conducen a sustituciones de aminoácidos en la betalactamasa y cambios en la expresión genética. Estos cambios de aminoácidos en la posición D179Y en el bucle conservado omega se ha observado en casos de exposición previa a ceftazidima/avibactam, que luego generan nuevas variantes, como bla_{KPC-31} y bla_{KPC-33}. Las sustituciones de aminoácidos en las proteínas de la membrana y las bombas de eflujo también desempeñan un papel importante en la resistencia a ceftazidima/avibactam *(17)*. No hay diferencias geográficas significativas en las tasas de resistencia a esa combinación. Por otra parte, este antibiótico mantiene buena actividad contra bacterias gramnegativas, especialmente de la orden Enterobacterales, aunque las cepas de *P. aeruginosa* son menos susceptibles en comparación con las primeras, con una tasa de resistencia que oscila entre 2,9% y 18%. Debido a que los aislados de *A. baumannii* presentan alta resistencia, no se recomienda este fármaco para tratar infecciones por esa bacteria.

Ceftolozano/tazobactam

Este es un antibiótico betalactámico del grupo de las cefalosporinas. Su mecanismo de acción es similar al de otros antibióticos de esa familia. Ejerce actividad bactericida al unirse a proteínas fijadoras de penicilina, para dar lugar a la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana y la consiguiente muerte celular. El tazobactam está estructuralmente relacionado con las penicilinas. Es un inhibidor de varias betalactamasas de clase molecular A, incluidas las CTX-M, SHV y TEM. No obstante, no inhibe adecuadamente las betalactamasas del tipo AmpC (producidas por cepas de la familia Enterobacteriaceae o de la especie *P. aeruginosa*), las carbapenemasas de clase A de Ambler (p. ej., del tipo KPC), de clase B (como NDM, VIM), ni las de clase D (tipo OXA, OX-48, entre ellas) *(18)*.

El espectro de actividad del ceftolozano incluye bacilos gramnegativos como *E. coli*, *Citrobacter koseri*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens* y *Salmonella* spp. Incluye también bacilos gramnegativos no fermentadores, como *P. aeruginosa*, pero no tiene actividad contra cepas de *S. maltophilia* o *A. baumannii*. Por sí solo, el ceftolozano tiene buena actividad ante cepas de *P. aeruginosa* y es en la actualidad la cefalosporina con mayor actividad frente a ese microorganismo, debido a que es estable en presencia de betalactamasas tipo AmpC y no lo afectan la pérdida de porinas de la membrana externa (OprD) ni la presencia de bombas de expulsión activa.

Los mecanismos de resistencia bacteriana a ceftazidima/avibactam incluyen la producción de betalactamasas que pueden hidrolizar al ceftolozano y que no son inhibidas por el tazobactam y la modificación de las PBP. La resistencia a ceftolozano/tazobactam se ha asociado recientemente con mutaciones en el gen codificante de AmpC, incluida una nueva mutación (G183V).

Imipenem/cilastina/relebactam

Esta es una combinación de un carbapenem (imipenem), con un inhibidor de la deshidropeptidasa renal I (cilastatina) y un nuevo y potente inhibidor de la betalactamasa (relebactam), especialmente de las clases A y C. Por ello, amplía la actividad del imipenem ante muchas cepas no susceptibles a ese antibiótico. El imipenem, al igual que otros antibacterianos betalactámicos, inhibe la reticulación del peptidoglicano durante la síntesis de la pared celular, al inactivar las proteínas fijadoras de penicilina y conduce a la lisis y muerte de las células bacterianas. El imipenem se administra junto con cilastina y, aunque la última no tiene actividad antibacteriana, reduce el metabolismo renal del imipenem. La combinación imipenem/cilastatina/relebactam está aprobada para el tratamiento de la neumonía adquirida en el hospital y la neumonía asociada a ventilación en adultos, así como para otras infecciones por microorganismos gramnegativos, como las infecciones de tracto urinario complicadas (incluida la pielonefritis) y las infecciones intraabdominales complicadas en adultos, todas con pocas o sin opciones de tratamiento. Asimismo, esta combinación tiene actividad contra cepas de Enterobacterales resistentes a carbapenem y de *P. aeruginosa*, incluidas las que producen KPC y betalactamasas de clase C. Además, tiene buena actividad frente a aislados de *K. pneumoniae* y *Enterobacter* spp. con resistencia a imipenem causada por impermeabilidad con la expresión de una betalactamasa BLEE o AMPC, o ambas.

Por el contrario, la combinación imipenem/relebactam no mostró ser eficaz para restaurar la sensibilidad de microorganismos de la orden Enterobacterales que expresan OXA-48 o cualquiera de las metalobetalactamasas. El relebactam tampoco restauró la actividad del imipenem frente a cepas de *A. baumannii*. Además, ni el imipenem ni el relebactam están sujetos a eflujo, lo que puede ser una ventaja contra las cepas que sobreexpresan bombas de eflujo *(19)*.

El mecanismo más común de resistencia a imipenem/relebactam es la producción de betalactamasas que no son inhibidas por el relebactam, como las metalobetalactamasas o las oxacilinasas. Otros posibles mecanismos de resistencia incluyen la alteración de la permeabilidad o sobreexpresión de bombas de eflujo. La resistencia espontánea a imipenem/relebactam parece darse en una tasa muy baja frente a cepas de *Pseudomonas* y la mayoría de las especies de *Klebsiella* productoras de KPC.

Meropenem/vaborbactam

Es una combinación de meropenem y un nuevo inhibidor de betalactamasa, vaborbactam, con un amplio espectro de inhibición enzimática que abarca también a bacterias productoras de carbapenemasas. El meropenem es un carbapenem del grupo 2, de amplio espectro. Asimismo, es un derivado sintético de la tienamicina, que tiene actividad contra bacterias grampositivas y gramnegativas. La presencia de un grupo metilo en la posición C1 le confiere resistencia a la degradación por dehidropepsidasa I (DHP-I). Por lo tanto, no es necesario administrar meropenem con cilastatina para tener actividad en la orina. El vaborbactam es altamente específico como inhibidor de la betalactamasa y, al albergar una estructura heterocíclica de boro, a diferencia de otros derivados borónicos, no tiene ningún efecto sobre varias proteasas humanas. Es un inhibidor no suicida y carece de actividad antibacteriana *(20)*.

El meropenem/vaborbactam fue aprobado para el tratamiento de pacientes de ≥ 18 años de edad con infecciones del tracto urinario complicadas (incluida la pielonefritis) causadas por cepas de Enterobacterales como *E. coli*, *K. pneumoniae* y las especies del complejo *Enterobacter cloacae*. Tiene actividad contra microorganismos de la orden Enterobacterales que producen carbapenemasas tipo KPC y contra productores de otros tipos de serina carbapenemasas de clase A, como las enzimas SME y NMC-A. El meropenem/vaborbactam también conserva actividad ante cepas que producen mutantes KPC, que confieren resistencia a ceftazidima/avibactam (p. ej., KPC-8, KPC-31). El vaborbactam también puede reducir las CIM del meropenem de aislados de Enterobacterales con sensibilidad reducida a meropenem, debido a la producción de betalactamasas de espectro extendido o tipo AmpC en presencia de defectos de permeabilidad. El vaborbactam no inhibe eficientemente las carbapenemasas de clase B o D y las cepas de Enterobacterales productoras de betalactamasas que producen estas enzimas suelen ser resistentes a meropenem/vaborbactam. La sensibilidad ocasional a este fármaco refleja la actividad residual que puede retener el meropenem contra algunas de estas cepas y no está influenciada por el vaborbactam. Con respecto a cepas de *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp., la actividad del meropenem/vaborbactam es, en general, similar a la del meropenem solo. Aparentemente, esto se debe a que, en esas cepas, la resistencia a meropenem está mediada en gran parte por mecanismos que no son antagonizados por el

vaborbactam (p. ej., impermeabilidad de la membrana externa, regulación positiva de los sistemas de eflujo y producción de betalactamasas de las clase B o D).

La resistencia a este nuevo fármaco ha sido observada in vitro. Tanto el meropenem como el vaborbactam normalmente entran en los aislados de *K. pneumoniae* a través de dos porinas principales de la membrana externa (OmpK35 y OmpK36), principal canal de entrada del inhibidor. De hecho, la inactivación de ambas porinas o de OmpK36 tuvo un efecto mayor en la reducción de la potencia del meropenem/vaborbactam que la inactivación de OmpK35. La principal bomba de eflujo de múltiples fármacos, AcrAB-TolC, también afectó la sensibilidad de cepas de Enterobacterales a los carbapenémicos. Sin embargo, la regulación positiva de esta bomba solo mostró un efecto mínimo sobre la potencia del meropenem/vaborbactam, incluso en ausencia de porinas importantes. La mayor reducción de la potencia del meropenem/vaborbactam se observó en las cepas productoras de KPC que carecían de porinas y sobreexpresaban AcrAB. También se encontró que la susceptibilidad reducida a meropenem/vaborbactam estaba asociada con la sobreexpresión de KPC, debido al aumento del número de copias del gen *bla KPC*. Por el momento, existen pocos estudios de vigilancia que informen sobre aislamientos resistentes a meropenem/vaborbactam.

Sulbactam/durlobactam

Este antibiótico fue aprobado para el tratamiento de la neumonía de origen nosocomial y la asociada a ventilador causadas por cepas del complejo *A. baumannii calcoaceticus* resistentes a carbapenemes para pacientes de ≥ 18 años de edad. El sulbactam tiene actividad intrínseca contra cepas de *A. baumannii* y un número limitado de otros microorganismos. El durlobactam tiene actividad contra betalactamasas de las clases A y C, además de actividad única frente a las betalactamasas OXA comúnmente expresadas en aislados de *A. baumannii.* El durlobactam reacciona con las betalactamasas de forma reversible, con lo cual puede disociarse en lugar de hidrolizarse. Por lo tanto, la inhibición de las betalactamasas de las clases A, C y D causada por el durlobactam permite la recuperación de la actividad bactericida del sulbactam frente a cepas resistentes de *A. baumannii*.

Aminoglucósidos

Amikacina, espectinomicina, estreptomicina, gentamicina, isepamicina, kanamicina, netilmicina, tobramicina, plazomicina

Actividad y mecanismo de acción. Estos antibióticos actúan contra bacilos gramnegativos aerobios y cepas de *S. aureus*. Contra bacterias grampositivas, se recomienda combinarlos con otros antibióticos, como betalactámicos o vancomicina, con los que ejercen un efecto sinérgico, probablemente por mayor captación *(21)*. Los aminoglucósidos actúan sobre los ribosomas. La acción del antibiótico induce el reordenamiento de los lipopolisacáridos de la pared bacteriana al producir orificios transitorios en la pared celular y, como

consecuencia, un aumento de su permeabilidad. Una vez en el interior de la bacteria, el antibiótico se fija a los ribosomas bacterianos e inhibe la síntesis proteica. Los aminoglucósidos tienen acción bactericida rápida; son activos contra las bacterias en fase estacionaria y tienen un efecto que dura varias horas después de que desaparece el antibiótico (efecto postantibiótico).

Resistencia. Se han descrito diferentes mecanismos de resistencia a los aminoglucósidos, entre ellos, la modificación enzimática del antibiótico, la modificación del sitio ribosomal blanco por una enzima o por mutaciones cromosómicas y a través de bombas de eflujo. El mecanismo más común es la modificación estructural del aminoglucósido por enzimas específicas expresadas en microorganismos resistentes, que disminuyen la afinidad del antibiótico por su sitio blanco. Hay tres clases de estas enzimas: aminoglucósido fosfotransferasas, aminoglucósido nucleotidiltransferasas y aminoglucósido acetiltransferasas. La modificación del sitio blanco (sitio A del ARN ribosomal 16S) conduce a la resistencia a los aminoglucósidos por mutaciones en el gen codificante de dicho ARN ribosomal (ARNr) que afectan el sitio de unión del antibiótico, o por la acción de las metiltransferasas del ARNr 16S. Estas metiltransferasas producen la metilación de residuos de nucleótidos de ARNr específicos que impiden la unión efectiva de los aminoglucósidos a su blanco. Hay sistemas de eflujo del tipo resistencia-nodulación-división (RND) involucrados en la resistencia intrínseca a los aminoglucósidos en varios microorganismos, como *Burkholderia cenocepacia* o *P. aeruginosa* (resistencia intrínseca de bajo nivel).

Plazomicina

La plazomicina es un aminoglucósido semisintético derivado de la sisomicina, que se une a la subunidad ribosómica bacteriana 30S para inhibir la síntesis de proteínas. La plazomicina tiene actividad bactericida dependiente de la concentración, medida por estudios de eliminación en el tiempo. En estudios in vitro se observó un efecto postantibiótico.

El sitio de acción intracelular de los aminoglucósidos es la subunidad ribosómica 30S, donde el antibiótico interrumpe la síntesis de proteínas ribosómicas. Se producen varias alteraciones moleculares que inhiben la traducción y promueven la actividad bactericida. Los bloqueadores sustitutivos incorporados en la plazomicina llevan a una reducción menor de la potencia antibacteriana en comparación con la sisomicina y gentamicina, pero restauran la actividad en presencia de enzimas modificadoras de aminoglucósidos *(22)*.

La plazomicina ha mostrado actividad potente contra cepas de Enterobacterales, aunque la actividad se reduce cuando esas cepas sobreexpresan ciertas bombas de salida (p. ej., acrAB-tolC) o tienen menor expresión de porinas (p. ej., ompF o ompK36). La plazomicina no tiene actividad in vitro contra aislados de estreptococos y enterococos, anaerobios, *S. maltophilia* y *Acinetobacter* spp.

y tiene actividad variable contra cepas de *P. aeruginosa*. Por otra parte, tiene actividad contra cepas de la orden Enterobacterales en presencia de ciertas betalactamasas, incluidas las de espectro extendido (TEM, SHV, CTX-M, AmpC), serina carbapenemasas (KPC-2, KPC-3) y oxacilinasa (OXA-48). Las bacterias que producen metalobetalactamasas a menudo expresan también metiltransferasa del ARNr 16S, lo cual les confiere resistencia a la plazomicina.

La resistencia a los aminoglucósidos incluye la producción de enzimas modificadoras de aminoglucósidos y la alteración del blanco ribosómico mediante la producción de 16S ARN metiltransferasas, la regulación ascendente de las bombas de salida y la reducción de la permeabilidad en la célula bacteriana debido a la pérdida de porinas de la membrana externa. La plazomicina no es inhibida por la mayoría de las enzimas modificadoras de aminoglucósidos que afectan la gentamicina, amikacina y tobramicina, incluidas las acetiltransferasas, fosfotransferasas y nucleotidiltransferasas. La plazomicina, al igual que otros aminoglucósidos, no tiene actividad contra cepas bacterianas que producen metiltransferasas de ARNr 16S.

Clindamicina

Este antibiótico es un derivado semisintético de la lincomicina y tiene actividad contra bacterias aerobias grampositivas y anaerobias grampositivas y gramnegativas. Se usa para dar tratamiento a pacientes con historia de alergias relacionadas al uso de antibióticos y para tratar, entre otras infecciones, la septicemia, las infecciones intraabdominales, de las vías respiratorias inferiores, de huesos y articulaciones y de la piel y la estructura dérmica. También se usa en el tratamiento de la faringitis estreptocócica, el acné vulgar, la vaginosis bacteriana y la enfermedad inflamatoria pélvica grave. En gran medida, la clindamicina ha reemplazado el uso de lincomicina por ser más inocua.

Actividad y mecanismo de acción. Es activa contra cepas de *Bacteroides* sp., *Bacillus* sp., *Clostridium* sp., *S. aureus* y *S. pyogenes*. Se une a la subunidad 50S del ribosoma de forma similar a la eritromicina y el cloranfenicol e inhibe la síntesis proteica al interferir con la transpeptidación. Según el microorganismo de que se trate, el sitio de la infección y la concentración del fármaco, la clindamicina puede ser antibiótico bacteriostático o bactericida.

Resistencia. Se origina en alteraciones del sitio blanco en el ribosoma (modificación enzimática) que impiden o disminuyen la unión de estos antimicrobianos y, por consiguiente, su actividad antibacteriana. Otro mecanismo de resistencia descrito para estos antimicrobianos es la producción de una enzima que inactiva la lincomicina por adenilación, mecanismo de resistencia que afecta mucho más a la lincomicina que a la clindamicina.

Cloranfenicol

Actividad y mecanismo de acción. Aunque es bacteriostático en relación con la gran mayoría de los microorganismos sensibles, el cloranfenicol es bactericida cuando la infección es por cepas de *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*. Su uso también está indicado para infecciones causadas por *Rickettsia* sp., *Yersinia pestis*, *Pseudomonas mallei* y *P. pseudomallei*, así como para ehrlichiosis y abscesos cerebrales. Asimismo, en crema, se ha usado para el tratamiento tópico de la conjuntivitis y otitis externa y por la vía oral o intravenosa, para tratar la meningitis, la peste, el cólera y la fiebre tifoidea (solo se recomienda cuando no se pueden usar antibióticos más inocuos). Debido a los efectos secundarios comunes del cloranfenicol (supresión de la médula ósea, náuseas y diarrea), se recomienda que durante el tratamiento se vigilen, cada dos días, tanto los niveles sanguíneos del fármaco como el recuento de células sanguíneas. Para reducir el riesgo de efectos secundarios, el tratamiento debe ser lo más breve posible. Las personas con problemas hepáticos o renales pueden requerir dosis más bajas. Al penetrar el microorganismo por medio de un proceso energético-dependiente, se une a la subunidad ribosomal 50S e inhibe la síntesis proteica.

Resistencia. Surge, sobre todo, de la inactivación del antibiótico por la enzima intracelular cloranfenicol-acetiltransferasa, tanto en bacterias grampositivas como gramnegativas. Se ha descrito resistencia originada en una disminución de la permeabilidad celular de cepas de *E. coli*.

Glucopéptidos

Actividad y mecanismo de acción. Los glucopéptidos son un tipo de antibióticos utilizado para tratar infecciones bacterianas causadas por microorganismos grampositivos. Actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular de las bacterias al unirse a su sitio blanco (terminación D-alanil-D-alanina), que forma parte de la pared celular en formación, por lo cual las bacterias son incapaces de dividirse y multiplicarse. Los glucopéptidos poseen actividad bactericida, actúan en la fase de crecimiento y tienen un efecto postantibiótico de por lo menos 2 horas, en el caso de la vancomicina, sobre aislamientos de S. *aureus*. La teicoplanina es eficaz contra cepas de *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *E. faecalis*, *S. aureus* (productoras de penicilinasa y resistentes a meticilina), *S. epidermidis*, sobre las que es bactericida (al igual que la vancomicina, excepto para *E. faecalis*), y es aún más potente que la vancomicina cuando se trata de cepas de *Clostridioides difficile*. La vancomicina es un antibiótico bactericida de espectro restringido. Es eficaz contra cepas de *S. aureus* y estafilococos coagulasa-negativa, *Enterococcus* sp., *Listeria monocytogenes* y *C. difficile*; es el tratamiento de elección para las infecciones por *S. aureus* resistentes a meticilina. Los glucopéptidos se combinan con un precursor de uno de los componentes del peptidoglicano e inhiben su síntesis y ensamblaje.

Resistencia. Las bacterias de los géneros *Lactobacillus* sp., *Pediococcus* sp. y *Leuconostoc* sp. tienen resistencia intrínseca a los glucopéptidos.

La resistencia de alto nivel de las cepas de *Enterococcus* a glucopéptidos se produce cuando la bacteria adquiere y expresa operones que sustituyen un terminal de D-alanina en los precursores de peptidoglicanos por D-lactato o D-serina, con lo cual se reduce significativamente la afinidad de la vancomicina por su blanco. Se han descrito varios operones, pero los más comunes y clínicamente relevantes son vanA y vanB. La teicoplanina retiene actividad contra los microorganismos con operón vanB, pero las cepas que expresan el operón vanA son altamente resistentes a ese fármaco. Los enterococos móviles, como las especies *Enterococcus casseliflavus*, *E. flavescens* y *E. gallinarum*, presentan resistencia intrínseca de bajo nivel a vancomicina por genotipo vanC, pero son completamente sensibles a la teicoplanina. Entre los nuevos glucopéptidos, solo la oritavancina conserva su eficacia contra cepas clínicas que expresan los grupos de genes vanA y vanB.

Las cepas productoras de vanA son resistentes tanto a la dalbavancina como a la telavancina. No obstante, ambos antibióticos conservan su eficacia contra las cepas productoras de vanB. El potencial de desarrollar resistencia a los tres lipoglucopéptidos es bajo y, hasta ahora, ninguna cepa aislada clínicamente exhibe resistencia a esa clase de antimicrobianos.

Si bien no es común, se han descrito aislamientos clínicos de *S. aureus* resistentes a vancomicina (SARV) debido a la adquisición del operón vanA. Estudios sobre los mecanismos de cepas *S. aureus* con sensibilidad intermedia (SAIV, CIM 4–8 mg/ml) y sensibilidad intermedia heterogénea a vancomicina (hSAIV, definido como un aislamiento en el intervalo de sensibilidad) han mostrado un proceso completamente separado del desarrollo de *S. aureus* resistente a vancomicina. Si bien las cepas SAIV exhiben muchos cambios fenotípicos y genotípicos, se ha observado que esos microorganismos tienen paredes celulares más gruesas que las cepas de *S. aureus* susceptibles a vancomicina (SASV). La mayoría de los aislamientos también tienen actividad autolítica reducida. La pared celular engrosada reduce el acceso de la vancomicina a su sitio activo en el tabique de división de la célula. Esta obstrucción gradual del antibiótico en la pared celular estafilocócica engrosada es el mecanismo causante de la resistencia a la vancomicina de bajo nivel en SAIV *(23)*.

Glucolipopéptidos

La daptomicina *(24)* es el primer antibiótico de esta clase; se deriva de *Streptomyces roseosporus* y se comercializa como dalbavancina. Los glucolipopéptidos de segunda generación (dalbavancina, oritavancina y telavancina) son más potentes que la vancomicina contra varias bacterias grampositivas, lo cual contribuye a reducir el riesgo de resistencia bacteriana. Los glucolipopétidos están indicados

para el tratamiento de adultos con infecciones bacterianas agudas de piel y partes blandas causadas por bacterias grampositivas, entre ellas cepas de *S. aureus* sensibles y resistentes a meticilina.

La dalbavancina es un glucolipopéptido derivado de la teicoplanina. Debido a su vida media prolongada, se administra una vez por semana, en solo dos dosis por la duración del tratamiento. La oritavancina se deriva de la cloroeremomicina, un análogo de la vancomicina, y la telavancina, de la vancomicina.

Actividad y mecanismo de acción. El espectro de acción de la daptomicina es muy similar al de los glucopéptidos, aunque puede tener actividad contra algunos microorganismos resistentes a esos antibióticos. La daptomicina aumenta la despolarización de la membrana citoplasmática bacteriana por disrupción. Su espectro incluye cepas de *S. aureus* sensibles y resistentes a meticilina, *Streptococcus* sp. (entre ellas, especies *S. pneumoniae*, *E. faecalis* y *E. faecium*). Está indicada para la infección de piel y partes blandas, bacteriemia y endocarditis por *S. aureus*, infecciones osteoarticulares e infecciones por cepas de *Enterococcus* o *Staphylococcus* coagulasa-negativa. Debido a su inhibición por el surfactante pulmonar, no tiene indicación en neumonía.

Entre los nuevos agentes de la clase glucolipopéptido, solo la oritavancina sigue siendo eficaz contra las cepas clínicas que expresan los grupos de genes vanA y vanB. Las cepas productoras de VanA son resistentes tanto a dalbavancina como a telavancina. Ambos antibióticos conservan su eficacia contra las cepas productoras de vanB. El potencial de desarrollar resistencia a los tres lipoglucopéptidos es bajo y, hasta ahora, ninguna cepa aislada clínicamente exhibe resistencia a esa clase de antimicrobianos.

Resistencia. La resistencia de las cepas de *S. aureus* resulta de mutaciones de diferentes genes que habitualmente contribuyen a la síntesis y estabilidad de la membrana citoplasmática y a la respuesta bacteriana a los antimicrobianos. Con frecuencia se engrosa la membrana, aumentan sus cargas positivas y la producción de ácidos teicoicos *(25)*.

Oxazolidinonas

Linezolid

El linezolid es el primer antimicrobiano de esta familia. Actualmente, el tedizolid (antes conocido como torezolida) también es una oxazolidona. Está indicada para tratar infecciones complicadas de la piel y partes blandas (como celulitis, abscesos cutáneos, heridas infectadas) de adultos, entre ellas, pie diabético e infecciones causadas por cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina *(26)*. Este fármaco también se recomienda para el tratamiento de las neumonías tanto de la comunidad como nosocomiales.

Actividad y mecanismo de acción. Este es un agente antibacteriano sintético activo contra bacterias grampositivas aerobias. Es bacteriostático en el caso de estafilococos y enterococos y bactericida contra la mayoría de los estreptococos. Su uso está indicado sobre todo para infecciones por enterococos y estafilococos resistentes a vancomicina, incluidas las especies *S. aureus* sensibles y resistentes a meticilina. Su acción inhibe la síntesis proteica al unirse a una subunidad del ARN ribosomal. Como ese mecanismo de acción es diferente del de otros antimicrobianos que inhiben la síntesis proteica, es poco probable que surja resistencia cruzada entre ellos y el linezolid.

Resistencia. Las cepas de *E. faecium* y *S. aureus* resistentes a meticilina pueden desarrollar resistencia a linezolid, que se atribuye a una mutación en el ARN ribosómico. Los dos mecanismos más comunes de resistencia a linezolid son las mutaciones en el sitio blanco del antibiótico (ARN ribosomal 23S) y la presencia de mecanismos de resistencia transmisibles, como cfr u optrA. El primero es una metiltransferasa ribosomal que metila el ribosoma en el sitio de unión del linezolid e impide su unión. Además, confiere resistencia al cloranfenicol-florfenicol, lincosamidas, pleuromotilinas y estreptograminas A. El segundo mecanismo está mediado por una bomba de eflujo que incrementa los valores de la CIM a linezolid, tedizolid y florfenicol entre cepas de *E. faecalis* y *Staphylococcus sciuri*. Recientemente se describió otro factor determinante de resistencia a linezolid, poxtA, en un aislado clínico de *S. aureus* resistente a meticilina que codifica una proteína de protección ribosomal que disminuye la sensibilidad a los fenicoles, oxazolidinonas y tetraciclinas. Ese factor también se encontró en enterococos *(26, 27)*.

Tedizolid

Es la segunda oxazolidinona que se comercializa y su potencia contra estafilococos, estreptococos y enterococos es aún mayor que la del linezolid, aun contra cepas resistentes; asimismo, la selección de mutaciones resistentes a este grupo de fármacos fue menor *(28)*.

Macrólidos

Azitromicina, claritromicina, eritromicina, fidaxomicina, roxitromicina

Actividad y mecanismo de acción. Los macrólidos son antibióticos de amplio espectro con actividad sobre diversos microorganismos, desde grampositivos (*S. pneumoniae*, *S. aureus* y estafilococos coagulasa-negativos sensibles a meticilina, *S. pyogenes*) y gramnegativos (*M. catarrhalis*) hasta clamidias, rickettsias, *Legionella* sp. y M*ycoplasma* sp. Su acción inhibe la síntesis proteica dependiente del ARN. El antibiótico se une a una subunidad ribosómica y bloquea la reacción de translocación, de transpeptidación o ambas. Dependiendo de la especie y la concentración, puede ser bacteriostático o bactericida. La fidaxomicina es el macrólido indicado para tratar diarrea asociada a *C. difficile.*

Resistencia. Puede deberse a:

1. Disminución de la permeabilidad de la pared celular al antibiótico, como en el caso de las enterobacterias.
2. Alteración del blanco ribosómico, como se observa en el caso de las especies *S. pyogenes*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Bacteroides fragilis*, *C. perfringens* y los géneros *Listeria* y *Legionella*. Esta alteración se da por mutaciones que cambian el sitio blanco o por metilación de nucleótidos que componen el sitio blanco.
3. En este grupo de antibióticos se han descrito mecanismos de eflujo activo con respecto a cepas de *Staphylococcus* spp. y *Streptococcus* spp.
4. Hidrólisis del antibiótico por una enzima producida por algunas enterobacterias, como ocurre con la eritromicina-estearasa de las cepas de *E. coli*.

Metronidazol

El metronidazol se ha usado para el tratamiento de infecciones por más de 45 años y aún se usa con éxito para el tratamiento de tricomoniasis, amebiasis y giardiasis. Las infecciones bacterianas anaerobias causadas por especies de *Bacteroides*, *Clostridium* y *Fusobacterium* responden favorablemente al tratamiento con metronidazol. También se han informado buenos resultados clínicos en el tratamiento de la vaginosis por *Gardnerella vaginalis*. Las tasas de resistencia a metronidazol siguen siendo generalmente bajas. Sin embargo, en varios estudios se ha encontrado sensibilidad reducida entre las especies de *Bacteroides*, así como diferentes mecanismos de resistencia, por lo que el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio de los Estados Unidos (CLSI) ha indicado su punto de corte para resistencia. Se han descrito cepas de *Helicobacter pylori* resistentes a metronidazol, pero el tratamiento combinado (por ejemplo, metronidazol, amoxicilina o claritromicina más omeprazol) aún se recomienda para la erradicación de este agente patógeno en pacientes con úlceras gastroduodenales. El metronidazol se considera un fármaco rentable por su bajo costo, buena actividad contra bacterias anaerobias patógenas, propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas favorables y efectos adversos menores. Hasta la fecha el metronidazol sigue siendo el tratamiento estándar para infecciones anaeróbicas *(29)*.

Actividad y mecanismo de acción. El metronidazol es un bactericida potente y eficaz contra bacterias anaerobias y algunos protozoarios (tricomonas, amebas y giardias). El fármaco se reduce en el interior del microorganismo, derivándose un producto intermedio tóxico con radicales libres que lesionan el ADN.

Polimixinas

Colistina y polimixina B

Estos medicamentos, descubiertos a fines de la década de 1940, dejaron de usarse debido a su nefrotoxicidad y a la aparición de los aminoglucósidos y las cefalosporinas. La alta resistencia a los antimicrobianos disponibles observada en cepas de la familia Enterobacteriaceae y en las especies *P. aeruginosa* y *A. baumannii* ha renovado el uso de estos fármacos.

Las polimixinas son polipéptidos cíclicos que interactúan con fosfolípidos en la membrana celular y son bactericidas. Tienen actividad contra bacilos gramnegativos, con la excepción de cepas de la tribu *Proteae*, géneros *Proteus*, *Morganella* y *Providencia*. La especie *Serratia marcescens* y el complejo *Burkholderia cepacia* también son naturalmente resistentes a estos antibióticos. Están indicados en casos de infecciones graves por microorganismos multirresistentes, incluidas la bacteriemia y la neumonía asociada a ventilador, cuando no haya otras opciones.

La resistencia a polimixinas se debe principalmente a la adquisición de mutaciones en genes u operones cromosómicos que codifican proteínas reguladoras. La activación (o supresión) de la expresión de ciertos genes tiene como resultado final la adición de grupos catiónicos al lípido A (normalmente cargado negativamente) del lipopolisacárido de la membrana externa, que reduce la unión del antibiótico y, en consecuencia, aumenta la resistencia. Recientemente se han descrito mecanismos de resistencia plasmídicos a polimixinas denominados mcr (del inglés *mobile colistin resistance*) *(30)*. Al igual que en los mecanismos cromosómicos, el plasmídico transfiere grupos catiónicos a la membrana externa y hace que la célula bacteriana se convierta en resistente. El mayor riesgo asociado a la aparición de esta resistencia es la posibilidad de transferencia horizontal de la resistencia a polimixinas entre diferentes especies de enterobacterias, lo cual está ocurriendo tanto entre aislamientos de animales como de humanos.

Quinolonas

Ciprofloxacina, delafloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina y ofloxacina

Actividad y mecanismo de acción. Estos compuestos son eficaces contra la mayor parte de las enterobacterias (incluso *Salmonella* sp. y *Shigella* sp.), *Pseudomonas* sp. (solo ciprofloxacina), *Staphylococcus* sp., *Streptococcus* sp. y *Enterococcus* sp. Son eficaces en el tratamiento de infecciones urinarias, tanto contra bacterias grampositivas como gramnegativas. La levofloxacina, moxifloxacina y ofloxacina son muy activas contra agentes patógenos respiratorios. Las fluoroquinolonas son inhibidores potentes de las topoisomerasas bacterianas esenciales tipo II, la ADN girasa y la topoisomerasa IV, enzimas que son parte de procesos celulares clave, incluidas la replicación o transcripción del ADN, vitales para la sobrevida y duplicación de la bacteria. En el caso de la ADN girasa, la reacción

de topoisomerización promueve el superenrollamiento negativo del ADN necesario para iniciar la replicación y elimina el superenrollamiento positivo que se genera a medida que la horquilla de replicación avanza. Ambas enzimas actúan mediante la catalización de una rotura de la doble cadena de ADN, pasando una hebra de ADN a través de la rotura y volviendo a sellarla. Las quinolonas inhiben la función enzimática de estas topoisomerasas al bloquear el resellado de la rotura de doble cadena del ADN; además, este proceso estabiliza un complejo covalente intermedio catalítico de enzima y ADN, que sirve de barrera para el movimiento de la horquilla de replicación del ADN o de los complejos de transcripción y pueden hacer permanentes las roturas del ADN de cadena doble *(31)*.

Las quinolonas actúan sobre las bacterias en fase estacionaria y de crecimiento y poseen acción bactericida.

La resistencia a las quinolonas se debe a:

1. Mutaciones cromosómicas en sitios clave de las enzimas blanco ADN girasa y topoisomerasa IV.
2. Alteraciones del mecanismo de penetración a través de las porinas en la membrana externa de los bacilos gramnegativos.
3. Incremento del eflujo debido a la acción de una proteína transportadora que expulsa el medicamento de la bacteria. Existe resistencia cruzada entre las diferentes quinolonas. Varios genes que codifican diferentes mecanismos plasmídicos que pueden disminuir la susceptibilidad a las quinolonas se conocen como genes de resistencia a quinolona mediada por plásmidos. El gen arquetípico de este grupo es el llamado *Qnr*, que se une a la topoisomerasa y evita físicamente la intercalación del antibiótico con la enzima blanco. Los genes *Qnr* generalmente confieren sensibilidad reducida contra las fluoroquinolonas *(32)*.

Rifampicina

Actividad y mecanismo de acción. Es bactericida contra estafilococos coagulasa-positivos y coagulasa-negativos y también contra especies gramnegativas (*N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae* y *H. influenzae*), especialmente, *M. tuberculosis* y *Legionella* sp. La rifampicina inhibe la síntesis de ARN dependiente del ADN bacteriano al inhibir la ARN polimerasa.

Resistencia. Surge de mutaciones que alteran los residuos del sitio de unión de la rifampicina en la ARN polimerasa, con la consiguiente disminución de la afinidad por la rifampicina.

Rifaximina

La rifaximina es un antibiótico semisintético derivado de la rifampicina con amplio espectro antibiótico contra bacterias grampositivas y gramnegativas aerobias y

anaerobias. Al administrarse por vía oral, la absorción intestinal es insignificante (< 0,4%), por lo que se utiliza en tratamientos localizados del tracto intestinal. Se emplea en medicina humana para el tratamiento de trastornos intestinales, tales como sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, síndrome de intestino irritable, encefalopatía hepática, colitis ulcerosa, enfermedad diverticular, diverticulitis aguda y colitis pseudomembranosa.

Sulfonamidas

Trimetoprima/sulfametoxazol

Actividad y mecanismo de acción. Las sulfonamidas son antibióticos bacteriostáticos de amplio espectro, tanto contra microorganismos grampositivos como gramnegativos, cepas de *Chlamydia* y *Actinomyces* y algunos protozoarios (*Toxoplasma gondii*). La trimetoprima es eficaz contra cocos grampositivos y bacilos gramnegativos, excepto en el caso de aislamientos de *Pseudomonas*. Las sulfonamidas inhiben la enzima dihidropteroato sintetasa (DHPS), que cataliza la síntesis de dihidrofolato a partir de ácido paraaminobenzoico. En un paso posterior de esta vía metabólica, la trimetoprima inhibe la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR), que cataliza la síntesis de tetrahidrofolato a partir de dihidrofolato. El tetrahidrofolato es necesario en la síntesis de purinas para la producción de ADN y proteínas. Cuando los medicamentos se usan individualmente, solo tienen una función bacteriostática, pero en combinación, bloquean dos pasos en la biosíntesis bacteriana de ácidos nucleicos esenciales y proteínas, por lo tanto, son bactericidas.

Resistencia. La resistencia bacteriana a trimetoprima/sulfametoxazol está mediada por los siguientes mecanismos: 1) impermeabilidad o bombas de eflujo; 2) enzimas cromosómicas blanco (DHPS y DHFR) naturalmente resistentes a estos compuestos; 3) cambios reguladores de las enzimas blanco; 4) mutaciones o recombinaciones de las enzimas blanco, y 5) adquisición de enzimas blanco resistentes a estos antibióticos mediante plásmidos conjugativos. Este último mecanismo es el más diseminado.

Tetraciclinas

Doxiciclina, tetraciclina, tigeciclina

Las tetraciclinas clásicas de vida media más larga, como la doxiciclina y minociclina, se siguen utilizando para el tratamiento de diversas infecciones. La doxiciclina es el medicamento de elección para tratar infecciones por aislados de *Chlamydophila* spp. (por ejemplo, las de transmisión sexual) y la minociclina, para infecciones de piel y partes blandas, incluso las causadas por SARM (combinada con otros fármacos).

Actividad y mecanismo de acción. Estos antibióticos son primordialmente bacteriostáticos de amplio espectro, con actividad contra bacterias grampositivas, gramnegativas, espiroquetas, micoplasmas, rickettsias y clamidias. De esta clase

de antibióticos, la tigeciclina es el más nuevo. Se indica para infecciones complicadas de piel y partes blandas causadas por *E. coli* o *E. faecalis* (sensibles a vancomicina), *S. aureus* (sensible y resistente a meticilina), *S. pyogenes*, *B. fragilis* y otras especies de *Bacteroides*. También se usa para tratar infecciones intraabdominales complicadas causadas por las especies ya mencionadas y por *C. perfringens*. Las tetraciclinas inhiben la síntesis de proteínas bacterianas al unirse al ARN ribosómico 16S de la subunidad del ribosoma bacteriano 30S; evita así la acomodación de los ARNt de aminoácidos entrantes en el sitio aceptor (sitio A).

Resistencia. La resistencia a la tetraciclina se produce casi exclusivamente por tres mecanismos: protección ribosomal, eflujo del antibiótico e inactivación enzimática (TetX) *(33)*.

Tigeciclina

Actividad y mecanismo de acción. Este antibiótico, análogo de la tetraciclina, es la primera glicilciclina autorizada para uso clínico. Tiene actividad contra microorganismos anaerobios e, in vitro, contra bacterias resistentes, incluidas las SARM, enterococos, enterobacterias productoras de BLEE o carbapenemasas y contra algunos aislamientos de *A. baumannii*. Está indicada para el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas e infección intraabdominal y como tratamiento alternativo de infecciones por microorganismos resistentes a otros antibióticos.

Fosfomicina

Actividad y mecanismo de acción. Es un antibiótico natural, que penetra en las bacterias a través de dos sistemas de permeasas e impide la síntesis de la pared bacteriana. Ese mecanismo hace que la fosfomicina tenga efecto bactericida. Su espectro es amplio y abarca la mayoría de las bacterias. En general, su eficacia es mayor contra bacilos gramnegativos que frente a cocos grampositivos. Es eficaz contra aislamientos de *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. coli*, *Neisseria* spp., *K. pneumoniae* y *P. mirabilis*. Las especies *P. aeruginosa* y *B. fragilis* son generalmente resistentes a fosfomicina.

Resistencia. Los mecanismos de resistencia a la fosfomicina pueden deberse a alteraciones del sistema de transporte de la pared celular, por alteración del sitio diana y, raramente, por rotura enzimática de su anillo. Se han detectado poblaciones bacterianas con variantes resistentes a la fosfomicina. La resistencia puede ser de origen cromosómico, que se manifiesta por la producción de una enzima constitutiva que inactiva el antibiótico, o plasmídico. La resistencia plasmídica es transferible y está condicionada por la alteración de la permeabilidad de la membrana celular y la modificación enzimática del antibiótico. La fosfomicina no presenta resistencia cruzada con ningún otro antibiótico *(34)*.

3.2 Clasificación AWaRe de los antimicrobianos

En la presente guía de tratamiento de las enfermedades infecciosas, las recomendaciones sobre el uso de antibióticos concuerdan en gran parte con las del sistema AWaRe de la Organización Mundial de la Salud *(35, 36)*. Ese sistema complementa la sección sobre antibióticos de las listas modelo de medicamentos esenciales *(36)* (LME) para el tratamiento de adultos y niños. Con AWaRe se espera facilitar el uso de las LME al momento de recetar antibióticos *(37)*.

En AWaRe, los antibióticos están clasificados en cuatro categorías reflejadas en su nombre en inglés: A, por *access* o acceso, que corresponde a los antibióticos de menor espectro de actividad, costo más bajo, buen grado de inocuidad y potencial de resistencia bajo. A menudo se recomiendan como tratamiento empírico de primera y segunda opción para las infecciones más comunes.

La segunda categoría, *Watch* o antibióticos observados, incluye los antibióticos de espectro más amplio y, por lo general, más caros. Estos se recomiendan como primera opción solo para pacientes con presentaciones clínicas más graves o en casos de infecciones causadas por microorganismos cuyo potencial de resistencia a los fármacos de la categoría A es mayor, como es el caso de las infecciones del tracto urinario superior.

Reserve o de reserva es la tercera categoría. Esta contiene los antibióticos de última opción, para tratar infecciones multirresistentes. La cuarta categoría corresponde a los antibióticos no recomendados.

El abordaje AWaRe se sustenta en siete principios *(35)*:

- Máxima eficacia clínica.
- Reducción de la toxicidad al mínimo.
- Reducción de los costos innecesarios al mínimo, tanto para los pacientes como para los sistemas de salud.
- Reducir el surgimiento y diseminación de la resistencia a los antibióticos (al dar prioridad a los fármacos con menos probabilidad de generar resistencia, ya sea con respecto al paciente o la comunidad).
- Parsimonia, es decir, evitar la inclusión de muchos antibióticos similares.
- Simplificación, que se refiere a recomendar el mismo antibiótico de la categoría *Acceso* para múltiples aplicaciones.
- Armonización con orientaciones de la OMS ya existentes.

Al igual que el objetivo de la presente edición de esta guía, con el abordaje AWaRe se espera proporcionar orientación clínica breve para la atención de infecciones comunes, incluso para el tratamiento empírico en la primera instancia de atención, cuando no recetar antibióticos es lo adecuado. La clasificación AWaRe se revisa y actualiza junto con la LME de la OMS, cada dos años.

Referencias – Capítulo 3

1. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of antibiotic resistance. Microbiol Spectr. 2016;4(2):VMBF-0016-2015. Disponible en: https://doi:10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
2. Blair JM, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJ. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. Nat Rev Microbiol. 2015;13(1):42-51. Disponible en: https://www.nature.com/articles/nrmicro3380.
3. Cabezón E, Ripoll-Rozada J, Peña A, de la Cruz F, Arechaga I. Towards an integrated model of bacterial conjugation. FEMS Microbiol Rev. 2015;39(1):81-95. Disponible en: https://doi.org/10.1111/1574-6976.12085.
4. Jacoby GA, Corcoran MA, Hooper DC. 2015. Protective effect of Qnr on agents other than quinolones that target DNA gyrase. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59:6689–6695. https://doi.org/10.1128/AAC.01292-15.
5. Munita JM, Bayer AS, Arias CA. Evolving resistance among Gram-positive pathogens. Clinical Infectious Diseases. 2015;61(suppl_2):S48–S57. Disponible en: https://doi.org/10.1093/cid/civ523.
6. Fisher JF, Mobashery S. β-lactam resistance mechanisms: gram-positive bacteria and Mycobacterium tuberculosis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016;6(5). pii: a025221. Disponible en: https://doi.org/10.1101/cshperspect.a025221.
7. Bush K. Past and present perspectives on β-lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62:e01076-18. Disponible en: https://doi.org/10.1128/AAC.01076-18.
8. Trastoy R, Manso T, Fernández-García L, Blasco L, Ambroa A, Pérez del Molino et al. Mechanisms of bacterial tolerance and persistence in the gastrointestinal and respiratory environments. Clin Microbiol Rev. 2018;31:e00023-18. Disponible en: https://doi.org/10.1128/CMR.00023-18.
9. Karakonstantis S, Rousaki M, Kritsotakis EI. Cefiderocol: systematic review of mechanisms of resistance, heteroresistance and in vivo emergence of resistance. Antibiotics (Basel, Switzerland). 2022;11(6):723. Disponible en: https://doi.org/10.3390/antibiotics11060723).
10. Centros para la Prevención y el Control de Enfermedades. Evaluation and diagnosis of penicillin allergy for healthcare professionals [Internet]. Atlanta: CDC. Disponible en: https://www.cdc.gov/antibiotic-use/community/for-hcp/Penicillin-Allergy.html#ref.
11. Shirley M. Ceftazidime-avibactam: a review in the treatment of serious Gram-negative bacterial infections. Drugs. 2018;78(6):675-692. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s40265-018-0902-x.
12. Petty LA, Henig O, Patel TS, Pogue JM, Kaye KS. Overview of meropenem-vaborbactam and newer antimicrobial agents for the treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. Infect Drug Resist. 2018;12(11):1461-1472. Disponible en: https://doi.org/10.2147/IDR.S150447.
13. Wright H, Bonomo RA, Paterson DL. New agents for the treatment of infections with Gram-negative bacteria: restoring the miracle or false dawn? Clin Microbiol Infect. 2017;23(10):704-712. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.09.001.
14. Bassetti M, Righi E. New antibiotics and antimicrobial combination therapy for the treatment of gram-negative bacterial infections. Curr Opin Crit Care. 2015;21(5):402-411. Disponible en: https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000235.
15. Ruiz J, Ferrada A, Salavert M, Gordon M, Villarreal E, Castellanos-Ortega A, et al. Ceftolozane/tazobactam dosing requirements against Pseudomonas aeruginosa bacteremia. Dose response. 2020:18(1):1559325819885790. Disponible en: https://doi.org/10.1177/1559325819885790.

16. López-Calleja AI, Morilla Morales E, Nuñez Medina R, Fernández Esgueva M, Sahagún Pareja J, García-Lechuz Moya JM, et al. Antimicrobial activity of ceftolozane-tazobactam against multidrug-resistant and extensively drug-resistant Pseudomonas aeruginosa clinical isolates from a Spanish hospital. Rev Esp Quimioter. 2019;32(1):68-72.
17. Wang Y, Wang J, Wang R, Cai Y. Resistance to ceftazidime-avibactam and underlying mechanisms. J Glob Antimicrob Resist. 2020;22:18-27. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.12.009.
18. Zhanel GG, Chung P, Adam H, et al. Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/β-lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant Gram-negative bacilli. Drugs. 2014;74(1):31-51. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s40265-013-0168-2.
19. Heo YA. Imipenem/cilastatin/relebactam: a review in Gram-negative bacteria infections. Drugs. 2021;81(3):377–388. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s40265-021-01471-8.
20. Novelli A, Del Giacomo P, Rossolini GM, Tumbarello M. Meropenem/vaborbactam: a next generation β-lactam β-lactamase inhibitor combination. Expert Rev Anti Infect Ther. 2020;18(7):643-655. Disponible en: https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1756775.
21. Krause KM, Serio AW, Kane TR, Connolly LE. Aminoglycosides: an overview. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016;6(6). pii: a027029. Disponible en: https://doi/10.1101/cshperspect.a027029.
22. Saravolatz LD, Stein GE. Plazomicin: a new aminoglycoside. Clin Infect Dis. 2020; 70(4):704-709. Disponible en: https://doi.org/10.1093/cid/ciz640).
23. Henson KER, Levine MT, Wong EAH, Levine DP. Glycopeptide antibiotics: evolving resistance, pharmacology and adverse event profile. Expert Rev Anti Infect Ther. 2015;13(10):1265-1278. Disponible en: https://doi.org/OI:10.1586/14787210.2015.1068118.
24. Heidary M, Khosravi AD, Khoshnood S, Nasiri MJ, Soleimani S, Goudarzi M. Daptomycin. J Antimicrob Chemother. 2018;73(1):1-11. doi: 10.1093/jac/dkx349.
25. Tran TT, Munita JM, Arias CA. 2015. Mechanisms of drug resistance: daptomycin resistance. Ann N Y Acad Sci.1354:32-53. Disponible en: https://doi.org/10.1111/nyas.12948.
26. Hall RG, Smith WJ, Putnam WC, Pass SE. An evaluation of tedizolid for the treatment of MRSA infections. Expert Opin Pharmacother. 2018;19(13):1489-94. Disponible en: https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1519021.
27. Sadowy E. Linezolid resistance genes and genetic elements enhancing their dissemination in enterococci and streptococci. Plasmid. 2018;99:89-98. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.plasmid.09.011.
28. Roger C, Roberts JA, Muller L. Clinical Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxazolidinones. Clin Pharmacokinet. 2018;57(5):559-575. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s40262-017-0601-x.
29. Nitzan O, Elias M, Peretz A, Saliba W. Role of antibiotics for treatment of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2016;22(3):1078-87. Disponible en: https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i3.1078.
30. Poirel L, Jayol A, Nordmann P. Polymyxins: Antibacterial activity, susceptibility testing, and resistance mechanisms encoded by plasmids or chromosomes. Clin Microbiol Rev. 2017;30:557–596. Disponible en: https://doi.org/10.1128.
31. Correia S, Poeta P, Hébraud M, Capelo JL, Igrejas G. Mechanisms of quinolone action and resistance: Where do we stand? J Med Microbiol. 2017;66(5):551-559. Disponible en: https://doi.org/10.1099/jmm.0.000475.

32. Hooper DC, Jacoby GA. Mechanisms of drug resistance: Quinolone resistance. Ann N Y Acad Sci. 2015;1354:12-31. Disponible en: https://doi.org/10.1111/nyas.12830.
33. Markley JL and Wencewicz TA. Tetracycline-inactivating enzymes. Front. Microbiol. 2018;9:1058. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01058.
34. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomycin. Clin Microbiol Rev. 2016;29:321–347. Disponible en: https://doi.org/10.1128/CMR.00068-15.
35. Organización Mundial de la Salud. The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book. Ginebra: OMS; 2022. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/9789240062382.
36. Organización Mundial de la Salud. Guía AWaRe (acceso, precaución y reserva) de la OMS para el uso de antibióticos: infografías en anexo web. Ginebra: OMS; 2023. Disponible en: https://iris.who.int/handle/10665/375875.
37. Organización Mundial de la Salud. Web Annex A. World Health Organization Model List of Essential Medicines – 23rd List, 2023. In: The selection and use of essential medicines 2023: Executive summary of the report of the 24th WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, 24 – 28 April 2023. Ginebra: OMS; 2023. Disponible en: WHO/MHP/HPS/EML/2023.02.

4. PROGRAMAS PARA LA OPTIMIZACIÓN DEL USO DE ANTIMICROBIANOS EN EL ÁMBITO INSTITUCIONAL

4.1 Introducción

Los antimicrobianos han transformado la práctica médica al convertir infecciones que fueron letales en enfermedades fácilmente tratables. Es más, con respecto a la morbilidad y la mortalidad, su eficacia es muy superior a la de otros grupos de medicamentos. Por otra parte, son los únicos fármacos con efectos ecológicos, de manera que su administración puede contribuir a la aparición y diseminación de resistencias microbianas y hacerles perder eficacia. Es importante mencionar que, de los antimicrobianos destinados a la salud humana, más de 80% se usa en servicios ambulatorios y el resto, en el ámbito hospitalario *(1)* y son utilizados por profesionales de la medicina de prácticamente todas las especialidades y niveles de atención. La actual complejidad del manejo de las enfermedades infecciosas y el aumento de las resistencias hace imprescindible el establecimiento de programas de optimización del uso de antimicrobianos en los establecimientos de salud (PROA).[1] El objetivo de los PROA es mejorar los resultados clínicos de los pacientes afectados por enfermedades infecciosas, mediante el perfeccionamiento de las prácticas de prescripción de antimicrobianos. Como efecto adicional, los PROA van a disminuir el uso inadecuado de esos fármacos y contribuir a contener la resistencia a ellos, ya que actualmente tiene un impacto significativo en la salud humana. Por otro lado, la exposición innecesaria a los antimicrobianos no está exenta de riesgos para el paciente, entre otros, los eventos adversos e interacciones medicamentosas, la sobreinfección por otros agentes patógenos (microorganismos multirresistentes, hongos y *Clostridioides difficile*), además del incremento espurio de los costos asistenciales *(2, 3)*. A diferencia de otros medicamentos, el uso inapropiado de los antimicrobianos repercute no solo en el paciente que los recibe, sino también en el ecosistema, al seleccionar multirresistencia.

Recientemente, utilizando modelos estadísticos predictivos, se estimó que durante el 2019 la resistencia a los antimicrobianos había ocasionado 1,27 millones de muertes atribuibles, con una mortalidad asociada de 4,95 millones de defunciones *(4)*.

Las estrategias para el uso apropiado de los antimicrobianos son fundamentales para reducir la emergencia y transmisión de microorganismos multirresistentes *(5, 6)*. Ya se ha demostrado que los PROA permiten reducir de manera costo-eficaz

[1] En algunos países de la Región de las Américas se usa la expresión *gestión* o *gestión del uso* de antimicrobianos con el mismo sentido que acá se usa *optimización*. Aquí se optó por esa última, porque es el término que usan la Asociación Panamericana de Infectología y otras comunidades que trabajan para mejorar el uso de antimicrobianos.

el consumo de esos fármacos en el ámbito hospitalario; mejoran la seguridad de los pacientes al aumentar la tasa de curación y minimizar el uso inapropiado, y reducen el grado de resistencia y los costos asociados a ella *(7, 8)*.

Si bien existen recomendaciones para poner en marcha un PROA, no hay una receta única, por ende, se necesita cierta flexibilidad a la hora de establecerlo *(7, 9-11)*. Las estrategias propuestas en esos programas pueden ponerse en marcha en hospitales de diferente complejidad, aunque, para su éxito, es indispensable contar con el compromiso de la alta dirección, un liderazgo definido y un abordaje multidisciplinario *(11, 12)*. Desde la Organización Mundial de la Salud se han publicado orientaciones normativas sobre las actividades integrales para la optimización de los antimicrobianos, que incluye un instrumento de evaluación periódica para el ámbito nacional y de establecimientos de salud *(13)*. Por otra parte, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por su sigla en inglés) también han elaborado recomendaciones para optimizar el uso de antimicrobianos en los servicios ambulatorios *(14)*. Una vez en marcha, esos programas deben ser evaluados periódicamente, ya sea por las propias instituciones que los instauran o por entidades externas.

Aunque existen informes sobre el impacto de los PROA en América Latina, muchos corresponden a experiencias de centros asistenciales aislados *(15-17)*.

4.2 Establecimiento y puesta en marcha de un programa institucional de optimización del uso de antimicrobianos

Los objetivos de estos programas son:

- Obtener los mejores resultados clínicos de manera costo-eficaz para los pacientes sometidos a tratamiento antimicrobiano.
- Minimizar el riesgo de eventos adversos e interacciones medicamentosas asociados al uso de antimicrobianos.
- Alargar la vida útil de los antimicrobianos actualmente disponibles, al reducir la presión de selección y la consiguiente emergencia de microorganismos multirresistentes.

Para lograr tales objetivos, las instituciones deberían establecer programas de optimización del uso de antimicrobianos mediante los pasos descritos en los párrafos siguientes.

Paso 1. Conformación de un equipo de trabajo

La conformación de un equipo mínimo de trabajo integrado por profesionales idóneos es fundamental para el establecimiento y puesta en marcha de un PROA, así como lo es que cada integrante del equipo tenga definida su función, como figura a continuación. Más adelante, después de la consolidación del grupo, puede

convocarse a representantes de las distintas áreas de atención (por ejemplo, personal de salud de los distintos servicios asistenciales y representantes de los servicios de calidad y seguridad del paciente y de tecnología de la información).

Medicina clínica: profesional con experiencia en enfermedades infecciosas

- Elaboración o adaptación de guías clínicas de diagnóstico y tratamiento a la epidemiología local.
- Aprobación de inicio del tratamiento con fármacos restringidos.
- Decisión de esquemas combinados.
- Seguimiento de los pacientes y revisión de los esquemas a las 72 horas (auditorías concurrentes).
- Adecuación del esquema al rescate microbiológico.
- Desescalada del esquema y cambio a régimen por vía oral.

Farmacia clínica

- Ajuste de dosis, vía, forma de administración, dosis de carga, infusión prolongada, monitoreo terapéutico.
- Aplicación de estrategias farmacocinéticas/farmacodinámicas.
- Detección de eventos adversos.
- Prevención de interacciones medicamentosas.
- Suspensión de profilaxis quirúrgica.

Microbiología

- Optimización de las técnicas de diagnóstico microbiológico.
- Antibiogramas en cascada, tamizaje e identificación de mecanismos de resistencia.
- Elaboración de informes de sensibilidad, según tipo de infección, microorganismo y área de internación (informes agregados de sensibilidad) para adaptar los esquemas empíricos iniciales a la epidemiología local.
- Emisión de alertas ante la aparición de nuevos mecanismos de resistencia o de nuevos agentes patógenos.

Enfermería: profesional con experiencia en control de infecciones

- Etiquetado y seguimiento de los pacientes colonizados/infectados por microorganismos multirresistentes.
- Control de la aplicación de medidas de prevención y control de infecciones: higiene de manos, aislamiento de contactos, limpieza del entorno, baño diario de pacientes en unidades de cuidados intensivos con paños con clorhexidina al 2% y procedimientos seguros que cumplan con los paquetes de medidas.

Todos los participantes del equipo

- Establecimiento y puesta en marcha del PROA.
- Elaboración de los indicadores del programa (uso y consumo de antimicrobianos, impacto).

- Análisis, comparación y difusión de los resultados.
- Revaluación anual del programa y redefinición de su alcance.

Paso 2. Determinación del nivel de desarrollo del PROA – Autoevaluación

Las instituciones deberían evaluar sus propias estrategias para optimizar el uso de antimicrobianos. Para ello existen distintos instrumentos, como los propuestos por los CDC *(9, 18)*, que no generan un puntaje de la evaluación, o el índice compuesto del buen uso de antibióticos o ICATB elaborado en Francia *(19)*, que sí da resultados cuantitativos. Un instrumento derivado de los propuestos por los CDC *(18)* fue validado en un estudio multicéntrico en la Argentina *(20, 21)*. Consta de 74 indicadores agrupados en 33 estándares, 15 componentes y 4 secciones, a saber: liderazgo y coordinación del PROA a nivel institucional; estrategias de intervención para asegurar la gestión del uso de los antimicrobianos en la institución; sistema de monitoreo de la prescripción y uso de antimicrobianos y la resistencia a ellos; capacitación al personal y educación a los pacientes. Asimismo, las orientaciones normativas sobre las actividades integrales para la optimización de los antimicrobianos de la OMS se acompañan de un instrumento para apoyar la evaluación periódica de los PROA elaborado por la OPS *(13, 22)*. Estos instrumentos pueden usarse para monitorear el alcance del programa de optimización.

Paso 3. Definición del alcance

El alcance del PROA habrá de definirse con base en una matriz de prioridades que permita señalar los problemas que requieren atención inicial. Para ello, cada problema puede ponderarse según los siguientes factores (el puntaje figura entre paréntesis):

- Probabilidad de ocurrencia: alta (4), moderada (3), baja (2), ninguna (1).
- Potencial de gravedad: alto (4), moderado (3), bajo (2), ninguno (1).
- Probabilidad de requerir cambios en el cuidado asistencial, tratamiento o servicios: alta (4), moderada (3), baja (2), ninguna (1).
- Preparación de la institución para el cambio: mala (3), regular (2), buena (1).

El cálculo final se logra multiplicando el puntaje otorgado a cada factor entre sí (mínimo posible 1; máximo posible, 192). De esta manera, los problemas pueden jerarquizarse según el puntaje obtenido (a mayor puntaje, mayor prioridad).

Paso 4. Diseñar la intervención y estrategias de implementación

Definición de objetivos específicos

Para cada problema prioritario señalado, se debe definir un objetivo mensurable asociado a su solución.

Selección de las estrategias de intervención

Con el fin de alcanzar los objetivos específicos establecidos, habrá que seleccionar las estrategias más adecuadas en cada situación, según la mejor documentación disponible y las características particulares de cada institución. Además, es importante designar a los responsables de esas estrategias, algunas de las cuales se describen en los párrafos siguientes.

Adaptación de guías clínicas

Un pilar de los PROA es la adaptación de guías clínicas a la realidad de cada centro asistencial. Para seleccionar los antimicrobianos incluidos en las guías, se recomienda emplear la clasificación AWaRe desarrollada por la OMS *(23)* y resumida el capítulo 3 de esta publicación. Entre las guías clínicas básicas que se necesitan están las de:

- Profilaxis quirúrgica, que habrán de subrayar el uso de monodosis y de las dosis de refuerzo intraoperatorio en los casos en que la profilaxis esté indicada y remarcar la necesidad de ajustar la profilaxis por peso corporal.
- Manejo de infecciones frecuentes (por ejemplo, neumonía, infección urinaria, infección abdominal, infección de piel y partes blandas). Estas habrán de contemplar:
  - criterios que permitan determinar el origen de la infección
  - microorganismos prevalentes
  - criterios de sospecha de infección por microorganismos multirresistentes
  - criterios para el tratamiento ambulatorio o de hospitalización
  - criterios de selección de antimicrobianos, vía de administración, dosis, duración del tratamiento
  - esquemas alternativos frente a alergia comprobada
  - estrategias para el ajuste de los esquemas empíricos iniciales
- Manejo de pacientes inmunocomprometidos: revisar la documentación sobre el uso de profilaxis primaria y secundaria, así como los esquemas empíricos iniciales.

Medidas de control del uso de antimicrobianos

Se han propuesto diversas estrategias para el control del uso de los antimicrobianos *(24)*. Estas se clasifican en restrictivas (suspensión automática de profilaxis quirúrgica, restricción del uso de antimicrobianos, rotación de antimicrobianos) y persuasivas (auditoría prospectiva con intervención y devolución al médico tratante). Si bien las primeras suelen producir resultados inmediatos, su efecto se agota con el tiempo. Por el contrario, mediante las estrategias persuasivas se han logrado resultados sostenibles en el largo plazo *(25)* (cuadro 4.1).

Optimización de la dosificación de antimicrobianos

Otra estrategia propuesta es la optimización de la dosificación de los antimicrobianos según principios farmacocinéticos y farmacodinámicos. Entre las tareas principales del farmacéutico clínico se encuentran:

- El desarrollo de un vademécum institucional.
- El ajuste de dosis en presencia de disfunción orgánica (insuficiencia renal, hepática).
- Las dosis de carga.
- Las infusiones prolongadas.
- El monitoreo terapéutico de los medicamentos.
- La detección de eventos adversos y prevención de interacciones medicamentosas.

Capacitación del personal asistencial y educación del paciente sobre el uso de antimicrobianos

Ya se ha demostrado el impacto positivo de un programa de capacitación del personal de salud *(26, 27)*. Igualmente, las estrategias de educación del paciente y la familia han resultado esenciales para reducir la presión sobre la prescripción ambulatoria de estos agentes y la automedicación.

Selección de los indicadores de monitoreo del programa

Para el monitoreo del PROA se necesitan indicadores apropiados y determinar la fuente de los datos que constituyen cada indicador y su validación. A continuación, se describen tres tipos de indicadores.

Indicadores de uso apropiado de antimicrobianos

Se han propuesto varios indicadores para determinar o caracterizar el uso apropiado de antimicrobianos *(28)*, entre ellos:

- El cumplimiento de las indicaciones de las guías clínicas.
- El registro en el expediente clínico del plan terapéutico.
- La revisión periódica de la indicación, con auditoría y devolución.
- El tiempo de tratamiento.
- El cambio a vía oral.

Indicadores de consumo de antimicrobianos

Son tres los indicadores que miden el consumo de antimicrobianos, cada uno con ventajas y desventajas (cuadro 4.2) *(29)*. Ellos son: 1) dosis diarias definidas (DDD) cada 100 días-paciente, 2) días de tratamiento (DDT) cada 100 días-paciente, y 3) dosis diarias prescritas (DDP) cada 100 días-paciente. Lo importante es que cada institución defina un tipo de indicador válido para el seguimiento de su PROA.

Indicadores de impacto

Como en toda intervención, es necesario registrar el efecto de las medidas en la atención de los pacientes *(30, 31)*. Para ello se proponen los siguientes indicadores:

- Tasa de reinternación hospitalaria en los 30 días siguientes al alta.
- Tiempo promedio de internación.
- Mortalidad bruta.
- Evolución de la densidad de la incidencia de microorganismos problema.
- Infección por *Clostridiodes difficile*.
- Infección por microorganismos multirresistentes.

Paso 5. Aprobación y soporte institucional

Una vez diseñado el PROA, su puesta en marcha debe contar con la aprobación de la autoridad pertinente, quien deberá respaldar al programa con la asignación de recursos humanos y materiales. Solo así se puede garantizar la continuidad y sustentabilidad del PROA. Para ello, se sugiere que el PROA se constituya mediante un documento escrito, consensuado, aprobado y difundido y que contemple un presupuesto asignado que asegure su sustentabilidad, como todo programa institucional.

Paso 6. Puesta en marcha del PROA

Ya con la aprobación de la autoridad pertinente, se debe avanzar en la aplicación del PROA. En esta etapa es importante determinar qué barreras dificultan la aplicación de las estrategias, con el fin de mitigarlas.

Paso 7. Análisis, comparación y difusión de los datos

Una tarea crítica del PROA es el análisis de los datos después de asegurarse de que son fidedignos. Es importante realizar una comparación temporal de la evolución de los indicadores para evaluar el impacto de las estrategias en marcha. En caso de disponer de datos externos comparables y válidos, se puede complementar con un análisis comparativo. Tras el análisis y la comparación y para reforzar lo positivo de las estrategias, la información debe compartirse con el personal asistencial involucrado. Por medio de reuniones periódicas, el equipo del PROA deberá presentar a la alta dirección el seguimiento de los objetivos mediante los indicadores seleccionados.

Paso 8. Ajuste al PROA

Como todo proceso de mejora, los resultados del programa habrán de revisarse anualmente con el propósito de ampliar su alcance o realizar los ajustes necesarios, de acuerdo con la información obtenida.

4.3 Beneficios institucionales de la implementación de un PROA

Distintos trabajos han mostrado el impacto institucional de los PROA al mejorar los resultados clínicos de manera costo-eficaz, prevenir los eventos adversos relacionados con el uso de antimicrobianos y reducir la incidencia de la resistencia vinculada a su administración *(16, 17)*.

Asimismo, un estudio en que se comparó la tasa de eventos adversos en relación con 199 082 pacientes de Medicare[2] tratados con aminoglucósidos o vancomicina en hospitales con y sin farmacéutico clínico integrado al PROA mostró una tasa significativamente menor de pérdida auditiva y daño renal asociada al uso de esos fármacos, así como de la tasa de mortalidad debida a complicaciones *(32)*. También se ha estudiado la reducción de la tasa de toxicidad, el impacto de los PROA en la incidencia de colonización/infección por microorganismos multirresistentes y la tasa de mortalidad entre pacientes tratados con antibióticos *(31)*.

La información disponible muestra que la puesta en marcha de un PROA institucional genera beneficios clínicos para los pacientes de manera eficaz con respecto al costo y contribuye además a reducir la emergencia de microorganismos multirresistentes.

[2] Medicare es un seguro nacional de salud de los Estados Unidos de América para las personas de 65 y más años de edad.

Cuadro 4.1 Medidas de control del uso de antimicrobianos

Estrategia	Procedimiento	Personal	Ventajas	Desventajas
Suspensión automática de profilaxis quirúrgica	Suspensión automática de la profilaxis quirúrgica cuando no se ajusta a las pautas de tiempo posquirúrgico (monodosis - 24 h)	Especialistas disponibles para el control de las prescripciones (farmacéutico clínico)	Reducción inmediata de las profilaxis extendidas innecesariamente Reducción de costos Simplificación del proceso de control	Pérdida de la autonomía de quienes prescriben Disponibilidad de personal especializado (enfermedades infecciosas) para dirimir situaciones especiales (pasar de profilaxis a tratamiento)
Preautorización (formularios de restricción)	Restringir la entrega de antimicrobianos seleccionados mediante el uso de formularios	Comité de antimicrobianos para seleccionar los antimicrobianos restringidos Especialistas disponibles para la aprobación (enfermedades infecciosas, farmacia clínica)	Reducción inmediata del consumo de antimicrobianos Reducción de costos Útil en el contexto de brotes	Pérdida de la autonomía de quienes prescriben Disponibilidad de tiempo completo para la autorización Desvío compensatorio hacia otro agente con espectro similar Riesgo de aumento de resistencia para los fármacos no restringidos
Rotación de antimicrobianos	Rotación programada de antimicrobianos usados en hospitales o unidades (por ejemplo, en UCI)	Comité de antimicrobianos para crear el protocolo de rotación Personal para supervisar cumplimiento (de farmacia y médico)	Puede reducir la resistencia por cambio en la presión selectiva	Dificultad para asegurar el cumplimiento de protocolos Preocupación teórica sobre la eficacia

Cuadro 4.1 Medidas de control del uso de antimicrobianos (cont.)

Estrategia	Procedimiento	Personal	Ventajas	Desventajas
Auditoría prospectiva y retroalimentación	Revisión diaria de los antimicrobianos prescritos para evaluar su uso apropiado Contacto con quienes prescriben para recomendar tratamiento alternativo	Especialistas disponibles para la revisión diaria (enfermedades infecciosas, farmacia clínica)	Evita pérdida de autonomía de quienes prescriben Oportunidades para educación individual	El cumplimiento de las recomendaciones es voluntario
Recorridas de sala conjuntas	Recorrida de sala con la participación de médicos asistenciales, enfermería e integrantes del equipo PROA	Médicos asistenciales, enfermería e integrantes del equipo PROA (especialista en infectología o farmacéutico clínico o ambos)	Permite la revisión en tiempo real de los antimicrobianos prescritos Favorece el trabajo en equipo	Alta disponibilidad de recurso humano Habitualmente restringida a las unidades de cuidados intensivos

PROA: programa de optimización del uso de antimicrobianos, UCI: unidad de cuidados intensivos.

Fuente: Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Feb9;(2)(2):CD003543. Disponible en: https://doi.org/10.1002/14651858.CD003543.pub4.

Cuadro 4.2 Indicadores del consumo de antimicrobianos

Métrica	Definición	Cálculo	Ventajas	Inconvenientes
Dosis diarias definidas (DDD)	Dosis media de mantenimiento diaria de un fármaco utilizado para su principal indicación en adultos Definidas por el Centro Colaborador para Metodología Estadística de Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud	Sencillo Numerador: DDD Denominador: días-paciente	Sencillez de cálculo Uso muy extendido que facilita comparaciones temporales dentro de una unidad o centro y con otros centros asistenciales (punto de referencia) Permite evaluar el impacto de variaciones debidas a cambios en los patrones de uso (por ejemplo, dosis de carga)	No es útil para poblaciones con dosificaciones especiales (población pediátrica, insuficiencia renal) Las dosis reales con frecuencia difieren de las DDD (sobrestima el consumo cuando se utilizan dosis mayores y lo subestima con dosis bajas)
Días de tratamiento (DDT)	Número de días que un paciente recibe un determinado antimicrobiano, independientemente de la cantidad y dosis utilizadas	Complejidad variable Numerador: DDT Denominador: días-paciente	Minimiza el impacto de la variabilidad de las dosis empleadas (discrepancia entre DDD y DDP) Útil para medir consumo en pacientes pediátricos o con insuficiencia renal	No considera las dosis empleadas No considera variaciones debidas a cambios en los patrones de uso (por ejemplo, dosis de carga) Su cálculo necesita más tiempo que las DDD y DDP
Dosis diarias prescritas (DDP)	Dosis prescritas de un determinado antimicrobiano	No está estandarizado Numerador: DDP Denominador: días-habitante o días-paciente	Útil para la estimación del consumo de antimicrobianos en pacientes ambulatorios	Cálculo no estandarizado Sobreestima el verdadero consumo Dificultad para establecer comparaciones entre centros cuando se usa en el ámbito hospitalario

Fuente: Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Disponible en: http://www.whocc.no/atcddd/.

Referencias – Capítulo 4

1. Cordoba G. Editorial: Antibiotics Special issue on the use of antibiotics in primary care. Antibiotics (Basel). 2021;10(9):1083. Disponible en: https://doi.org/10.3390/antibiotics10091083.
2. Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time interval of increased risk for Clostridium difficile infection after exposure to antibiotics. J Antimicrob Chemother. 2012;67(3):742-748. Disponible en: https://doi.org/10.1093/jac/dkr508.
3. Heianza Y, Zheng Y, Ma W, Rimm EB, Albert CM, Hu FB, et al. Duration and life-stage of antibiotic use and risk of cardiovascular events in women. Eur Heart J. 2019;40(47):3838-3845. Disponible en: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz231.
4. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022;399(10325):629-655. Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02724-0/fulltext.
5. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis. 2016;62(10):e51-e77. Disponible en: https://doi:10.1093/cid/ciw118.
6. Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America; Pediatric Infectious Diseases Society. Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). Infect Control Hosp Epidemiol. 2012;33(4):322-327. Disponible en: https://doi.org/10.1086/665010.
7. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev. 2017;(2):CD003543. Disponible en: https://doi.org/10.1002/14651858.CD003543.pub4.
8. Malani AN, Richards PG, Kapila S, Otto MH, Czerwinski J, Singal B. Clinical and economic outcomes from a community hospitals stewardship program. Am J Infect Control. 2013;41(2):145-148. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ajic.2012.02.021.
9. Centros para la Prevención y el Control de Enfermedades. Core elements of hospital antibiotic stewardship programs. Atlanta: CDC; 2019. Disponible en: https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.html.
10. Deresinski S. Antimicrobial stewardship: what works? Clin Infect Dis. 2016;62(12):iii-iv. Disponible en: https://doi.org/10.1093/cid/ciw169.
11. Dapás JI, Quirós RE. Antimicrobial stewardship in low- and middle-income countries. Curr Treat Options Infect Dis. 2018;10,1-27. Disponible en: https://doi:10.1007/s40506-018-0141-4.
12. Organización Panamericana de la Salud, Florida International University. Recommendations for implementing antimicrobial stewardship programs in Latin America and the Caribbean: Manual for public health decision-makers. Washington, D.C.: OPS, FIU; 2018.
13. Organización Mundial de la Salud. Orientaciones normativas de la OMS sobre las actividades integrales para la optimización de los antimicrobianos Ginebra: OMS; 2021. Disponible en: https://www.who.int/es/publications/i/item/9789240025530.

14. Sanchez GV, Flemming-Dutra KE, Roberts RM, Hicks LA. Core elements of outpatient stewardship. MMWR Recomm Rep. 2016;65(6):1-12. Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/rr6506a1.htm?s_cid=rr6506a1_e.
15. Hernández-Gómez C, Pallares C, Escandón-Vargas K, Reyes S, Salcedo S, Matta L, et al. Economic impact of an antimicrobial stewardship program implementation in three high-complexity hospitals in Colombia. Open Forum Infect Dis. 2016;3(S1):1023. Disponible en: https://doi.org/10.1093/ofid/ofw172.726.
16. Okumura LM, Gomes da Silva MM, Veroneze I. Effects of a bundled antimicrobial stewardship program on mortality: a cohort study. Braz J Infect Dis. 2015;19(3):246-52. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.bjid.2015.02.005.
17. Okumura LM, Salgado Riveros B, Gomes-da-Silva MM, Veroneze I. A cost-effectiveness analysis of two different antimicrobial stewardship programs. Braz J Infect Dis. 2016;20(3):255-261. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.bjid.2016.02.005.
18. Centro para la Prevención y el Control de Enfermedades. The core elements of human antibiotic stewardship programs in resource-limited settings: national and hospital levels. Atlanta, GA:CDC;2081. Disponible en: https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/implementation.html.
19. Etienne P, Roger PM, Brofferio P, Labate C, Blanc V, Tiger F, et al. Antimicrobial stewardship program and quality of antibiotic prescriptions. Med Mal Infect. 2011;41(11):608-612. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.medmal.2011.07.010.
20. Quirós RE, Cabral M, Bertuzzi R, Caeiro JP, Rodríguez V, Pfoh M, et al. Implementation of antimicrobial stewardship program in adult intensive care units and general wards at Argentinean hospitals: The PROA Project. Int J Infect Dis. 2018;73(S143). Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.04.3737.
21. Quirós RE, Vila A, Manzur A, Calanni L, Decima M, Falco A, et al. Grupo del Proyecto PROA. Relación entre desarrollo de los programas para la gestión del uso de antimicrobianos, apropiabilidad y consumo de antibióticos en hospitales de Argentina. Actual Sida e Infectol. 2017;25(96):54-69. Disponible en: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1355236.
22. Organización Panamericana de la Salud. Noticias. OPS desarrolla un instrumento para apoyar la evaluación de los programas para optimizar el uso de antimicrobianos (PROA) en los países. Washington D.C.: OPS; 2022. Disponible en: https://www.paho.org/es/noticias/20-4-2022-ops-desarrolla-instrumento-para-apoyar-evaluacion-programas-para-optimizar-uso#gsc.tab=0.
23. Organización Mundial de la Salud. Guía AWaRe (acceso, precaución y reserva) de la OMS para el uso de antibióticos. Ginebra: OMS; 2023 (WHO/MHP/HPS/EML/2022.02). Disponible en: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/375875/WHO-MHP-HPS-E.
24. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013;4. Disponible en: https://doi.org/10.1002/14651858.CD003543.pub4.
25. Elligsen M, Walker SA, Pinto R, Simor A, Mubareka S, Rachlis A, et al. Audit and feedback to reduce brad-spectrum antibiotics among intensive care unit patients: a controlled interrupted time series analysis. Infect Control Hosp Epidemiol. 2012;33(4):354-361. Disponible en: https://doi.org/10.1086/664757.
26. Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro MV, Lepe JA, Jiménez-Parrilla F, Cordero E, et al. PRIOAM team. Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre. Clin Microbiol Infect. 2014;20(1):82-8. Disponible en: https://doi.org/10.1111/1469-0691.12191.

27. Molina J, Peñalva G, Gil-Navarro MV, Praena J, Lepe JA, Pérez-Moreno MA, et al. PRIOAM team. Long-term impact of an educational antimicrobial stewardship program on hospital-acquired candidemia and multidrug-resistant bloodstream infections: a quasi-experimental study of interrupted time-series analysis. Clin Infect Dis. 2017; 65(12):1992-1999. Disponible en: https://doi:10.1093/cid/cix692.
28. Monnier AA, Schouten J, Le Maréchal M, Tebano G, Pulcini C, Stanic Benic M, et al. Quality indicators for responsible antibiotic use in the inpatient setting: a systematic review followed by an international multidisciplinary consensus procedure. J Antimicrob Chemother. 2018;73(S6):vi30-vi39. Disponible en: https://doi:10.1093/jac/dky116.
29. Stanic Benic M, Milanic R, Monnier AA, Gyssens IC, Adriaenssens N, Versporten A, et al. Metrics for quantifying antibiotic use in the hospital setting: results from a systematic review and international multidisciplinary consensus procedure. J Antimicrob Chemother. 2018;73(S6):vi50-vi58. Disponible en: https://doi:10.1093/jac/dky118.
30. Quiros ER, Bardossy AC, Angeleri P, Zurita J, Aleman Espinoza WR, Carneiro M, et al. PROA-LATAM Project Group. Antimicrobial stewardship programs in adult intensive care units in Latin America: implementation, assessments and impact on outcomes. Infect Control Hosp Epidemiol. 2022;43(2):181-190. Disponible en: https://doi.org/10.1017/ice.2021.80.
31. Fabre V, Cosgrove S, Secaira C, Tapia Torrez JC, Lessa FC, Patel TS, et al. Antimicrobial stewardship in Latin America: past, present, and future. Antimicrob Steward Health Epidemiol. 2022;2(1):e68. Disponible en: https://doi.org/10.1017/ash.2022.47.
32. Bond CA, Raehl CL. Clinical and economic outcomes of pharmacist-managed aminoglycoside or vancomycin therapy. Am J Health Syst Pharm. 2005;62(15):1596-605. Disponible en: https://doi.org/10.2146/ajhp040555.

5. INFECCIONES BACTERIANAS PEDIÁTRICAS

En este capítulo, todos los antibióticos se prescriben en mg/kg/d y deben fraccionarse según se indica. Las dosis de antibióticos para recién nacidos figuran en la sección 5.21.

5.1 Meningitis bacteriana aguda

Etiología según edad

Edad	Etiología
< 28 días	Enterobacterias, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipificables y no tipificables
28 días a 3 meses	*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*,[1] enterobacterias, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenzae* tipificables y no tipificables, *Listeria monocytogenes*
> 3 meses a 5 años	*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*,[1] *Haemophilus influenzae* tipificables y no tipificables
> 5 a 18 años	*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*[1]

Observaciones

1. Dada la evolución rápida que puede tener la meningitis, en especial la enfermedad meningocócica, es necesario tratarla como emergencia *(1)*. Asimismo, la prioridad en la atención de la enfermedad meningocócica es el tratamiento de soporte; en la meningococcemia, el tratamiento del choque y en la meningitis grave, la presión intracraneal elevada *(2)*.
2. En años más recientes, en la Región de las Américas se han detectado algunas cepas de *Neisseria meningitidis* resistentes a ciprofloxacina y aislados de *N. meningitidis* serogrupo Y resistentes a penicilina y no sensibles a cefotaxima; incluso se han informado casos emergentes de cepas multirresistentes de esa especie en casos de enfermedad invasiva *(3-7)*.
3. Es especialmente importante obtener una orientación etiológica. No obstante, el tratamiento debe instituirse inmediatamente y ningún examen complementario deberá retrasar el inicio de la administración de antibióticos *(2)*.
4. Es fundamental contar con datos de vigilancia microbiológica sobre la epidemiología local o nacional de la resistencia a los antimicrobianos para optimizar el tratamiento.

Tratamiento empírico inicial (dosis total diaria) según la edad

≤ 7 días (véanse el cuadro 5.1 y la sección 5.21).

> 7 d a < 28 d (véanse también el cuadro 5.1 y la sección 5.21).

5.1 Meningitis bacteriana aguda (cont.)

Primera opción: cefotaxima 200 mg/kg/iv/d **+** ampicilina 400 mg/kg/iv/d, ambos fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) por 14 a 21 d. Infecciones por enterobacterias, mínimo 21 d, según evolución; ventriculitis, 28 d.
Otras opciones: ampicilina 300 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) **+** gentamicina 5-7,5 mg/kg/iv/d **o** amikacina 15-20 mg/kg/iv/d, ambos en una dosis c/24 h por 14 a 21 d. Infecciones por enterobacterias, mínimo 21 d, según evolución; ventriculitis, 28 d.

1 a 3 meses
Primera opción: ceftriaxona 100 mg/kg/iv/d en una dosis c/24 h o fraccionados en dos dosis (c/12 h) **o** cefotaxima 300 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) **+** ampicilina 400 mg/kg/iv/d en cuatro dosis (c/6 h) por 10 a 14 d. Infecciones por enterobacterias, mínimo 21 d, según evolución; ventriculitis, 28 d.
Otras opciones: ampicilina 400 mg/kg/iv/d **+** cloranfenicol[2] 75-100 mg/kg/iv/d, ambos fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) por 10 a 14 d. Infecciones por enterobacterias, mínimo 21 d, según evolución; ventriculitis, 28 d.

> 3 meses a 5 años[3,4]
Primera opción: ceftriaxona 100 mg/kg/iv/d en una dosis c/24 h o fraccionados en dos dosis (c/12 h) **o** cefotaxima 300 mg/kg/iv/d en cuatro dosis (c/6 h) por 7 a 10 d.[1]
Otras opciones: ampicilina 400 mg/kg/iv/d **+** cloranfenicol[2] 75-100 mg/kg/iv/d, ambos fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) por 7 a 10 d.

> 5 a 18 años[3,4]
Primera opción: ceftriaxona 100 mg/kg/iv/d en una dosis c/24 h o fraccionados en dos dosis (c/12 h) **o** cefotaxima 300 mg/kg/iv/d en cuatro dosis (c/6 h) por 7 a 10 d.[2]

[1] Infección por *N. meningitidis* y buena evolución clínica, 5 días de tratamiento.
[2] La concentración de cloranfenicol en la sangre tiende a ser errática y puede superar o no alcanzar el nivel adecuado.
[3] Donde la prevalencia de la resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a penicilina (CIM ≥ 0,12 µg/ml) sea > 5%, se recomienda ceftriaxona 100 mg/kg/d **o** cefotaxima 300 mg/kg/d. En caso de resistencia a cefotaxima (CIM ≥ 0,5 µg/ml), agregar empíricamente vancomicina 60 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) hasta documentar sensibilidad. Realizar estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) de control en un plazo de 48 h. Cuando se trate de cepas de neumococo con CIM de cefotaxima ≥ 2 µg/ml en cultivo de líquido cefalorraquídeo o no haya respuesta clínica a las 48 h de iniciado el tratamiento, agregar rifampicina vo o iv.
[4] Alergia a betalactámicos en > 3 meses de edad, iniciar tratamiento con vancomicina 60 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) **+** rifampicina 20 mg/kg/vo o iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) por 7 a 10 d, siempre y cuando se pueda garantizar la absorción gastrointestinal.

5.1 Meningitis bacteriana aguda (cont.)

En presencia de cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes, agregar vancomicina 60 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h).
Otras opciones: ampicilina 400 mg/kg/iv/d **o** penicilina G cristalina 400 000 UI/kg/iv/d, ambas fraccionadas en cuatro dosis (c/6 h) por 5 a 7 d.

Cuadro 5.1 Dosis de antibióticos para casos de meningitis en menores de 28 días de edad, según antibiótico, edad gestacional (en semanas) y días de vida

Antibiótico	Edad gestacional y días de vida			
	< 34 semanas		**≥ 34 semanas**	
	≤ 7 días	> 7 días	≤ 7 días	> 7 días
Ampicilina	50 mg/kg c/12 h	75 mg/kg c/12 h	50 mg/kg c/8 h	50 mg/kg c/8 h
Ceftriaxona	50 mg/kg c/24 h	50 mg/kg c/24 h	50 mg/kg c/24 h	50 mg/kg c/24 h
	≤ 32 semanas		**> 32 semanas**	
	≤ 14 días	> 14 días	≤ 7 días	> 7 días
Cefotaxima	50 mg/kg c/12 h	50 mg/kg c/8 h	50 mg/kg c/12 h	50 mg/kg c/8 h

	< 30 semanas		**30 a 34 semanas**		**≥ 35 semanas**	
	≤ 14 días	> 14 días	≤ 14 días	> 14 días	≤ 7 días	> 7 días
Amikacina	15 mg/kg c/48 h	15 mg/kg c/24 h	15 mg/kg c/36 h	15 mg/kg c/24 h	15 mg/kg c/24 h	15 mg/kg c/24 h
Gentamicina	5 mg/kg c/48 h	5 mg/kg c/36 h	5 mg/kg c/36 h	5 mg/kg c/24 h	4 mg/kg c/24 h	5 mg/kg c/24 h

Prevención y profilaxis

1. Reforzar la vacunación contra *Haemophilus influenzae* tipo b y *Streptococcus pneumoniae* con vacuna conjugada. En el capítulo 19 figura el esquema de vacunación.
2. Infecciones por *H. influenzae*: en presencia de < 4 años de edad no inmunizados o con esquema de vacunación incompleto, todos los contactos domiciliarios deberán recibir rifampicina 20 mg/kg/vo, máximo 600 mg c/24 h por 4 días; < 1 mes de edad, 10 mg/kg/vo/d c/24 h por 4 días. En < 2 años de edad en guarderías, con contacto semejante al intradomiciliario, completar esquema de vacunación (capítulo 19). Si el caso índice es < 2 años de edad, debe ser inmunizado, aunque haya sufrido la enfermedad.
3. Infecciones por cepas de *N. meningitidis*: contactos domiciliarios y otros contactos íntimos (contactos escolares, personas que hayan comido/dormido

con el paciente por lo menos 4 horas diarias en un radio de 1 metro en los 7 días anteriores al inicio de la enfermedad); personal de salud en contacto con secreciones orales del paciente (reanimación boca a boca): rifampicina 20 mg/kg/vo/d en dos dosis (c/12 h) por 2 días hasta 1200 mg **o** ceftriaxona (alternativa) < 12 años de edad, 125 mg/im; ≥ 12 a 18 años de edad o embarazadas, 250 mg/im, dosis única. Mayores de 18 años de edad, ciprofloxacina 500 mg/vo en dosis única.

En el cuadro 5.2 figuran los antibióticos y su forma de administración para la prevención de la meningitis por *N. meningitidis* en contactos de casos de esa infección.

Cuadro 5.2. Profilaxis antibiótica para contactos de casos de meningitis por *Neisseria meningitidis*, según antibiótico y edad

Antibiótico y edad (niños y adultos)	Dosis y vía de administración	Duración
Rifampicina		
< 1 mes	5 mg/kg/vo/d fraccionados en dos dosis (c/12 h)	2 d
≥ 1 mes	10 mg/kg/vo/d (máximo 600 mg) fraccionados en dos dosis c/12 h	2 d
Ciprofloxacina[a]		
≥ 1 mes	20 mg/kg/vo/d (máximo 500 mg)	Dosis única
Ceftriaxona		
< 15 años	125 mg/im	Dosis única
≥ 15 años	250 mg/im	Dosis única

[a] Siempre que se conozca la sensibilidad de las cepas a la ciprofloxacina.

5.2 Otitis media aguda[1]

Etiología bacteriana: *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis.*

Primera opción: amoxicilina 90 mg/kg/vo/d[2] fraccionados en dos dosis (c/12 h) por 5 a 7 d; < 2 años de edad, por 7 a 10 d y niños con otorrea u otitis media recurrente, hasta 10 d.[3]

Otras opciones: amoxicilina/clavulanato **o** amoxicilina/sulbactam 90 mg/kg/vo/d (de amoxicilina) **o** ampicilina/sulbactam 90 mg/kg/vo/d (de ampicilina) **o** cefuroxima 30 mg/kg/vo/d, todas en dos dosis (c/12 h) por hasta 10 d.

Prevención y profilaxis

1. Se limitará a casos de otitis media recurrente (más de tres episodios de otitis media aguda en 6 meses o más de cuatro en 1 año).
2. Amoxicilina 20 mg/kg/vo/d **o** trimetoprima/sulfametoxazol 3-5 mg/kg/vo/d (de trimetoprima) en una dosis diaria (c/24 h). El esquema se extenderá a 3 y hasta 6 meses, especialmente en la época de mayor frecuencia de infecciones respiratorias agudas.
3. Es importante la vacunación oportuna de niños ≥ 6 meses de edad, incluida la vacuna contra el virus de la influenza (capítulo 19), para evitar las infecciones respiratorias agudas y disminuir el riesgo de resistencia a los antibióticos.

[1] Niños > 2 años de edad sin afección clínica subyacente, sin fiebre y buen estado general: no dar antibiótico. En las siguientes 48 horas, revaluar al paciente para determinar si requiere antibióticos.

[2] Si a las 72 horas de iniciado el tratamiento persisten los síntomas, considerar cambio a amoxicilina/clavulanato 90 mg/kg/d (de amoxicilina) o cefuroxima. La ceftriaxona (50 mg/kg/im) se limitará a casos de otitis media aguda que no respondan a los tratamientos precedentes o con intolerancia a la vía oral.

[3] Alergia a betalactámicos: claritromicina 15 mg/kg/vo/d fraccionados en dos dosis (c/12 h) por 10 a 14 días o azitromicina 10 mg/kg/vo/d el primer día y 5 mg/kg/vo/d c/24 h por 4 días más.

5.3 Otitis crónica supurativa

Definición (criterios de la Organización Mundial de la Salud): supuración persistente del oído por 2 o más semanas a través de perforación de membrana timpánica.

Etiología:[1] *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa, Proteus* sp., anaerobios *(Prevotella* sp., *Porphyromonas* sp., *Bacteroides* sp., *Fusobacterium* sp. y *Peptostreptococcus* sp.).

Tratamiento: en ausencia de otomastoiditis u otitis asociada a tubo de timpanostomía, gotas de ciprofloxacina al 0,3% (con o sin dexametasona 0,1%) **u** ofloxacina al 3%, 4 a 5 gotas 2 veces al día por 10 d; complementar con secado diario del canal auditivo.

Con otomastoiditis[2] o en casos refractarios al tratamiento tópico, ceftazidima 150 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) **+** clindamicina 40 mg/kg/iv/d **o** piperacilina/tazobactam 300 mg/kg/iv/d (de piperacilina) fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) **o** cefepima 150 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) **+** metronidazol 30 mg/kg/iv/d **o** clindamicina 40 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 3 a 6 semanas. Puede completarse el tratamiento por vía oral: ciprofloxacina 30 mg/kg/d **+** clindamicina 40 mg/kg/d **o** metronidazol 30 mg/kg/d.

[1] El material tomado del conducto auditivo externo no constituye una muestra adecuada.

[2] Descartar osteomielitis y complicaciones intracraneales mediante tomografía axial computarizada o resonancia magnética para decidir conducta quirúrgica.

5.4 Conjuntivitis, queratitis, endoftalmitis y celulitis periorbitaria

La conjuntivitis, por lo general, es de etiología viral y autolimitada. También puede ser alérgica o causada por productos tóxicos irritantes. Entre los recién nacidos de madre infectada, descartar infecciones de transmisión sexual. Cuando es de etiología bacteriana, se trata principalmente de infección por cepas de *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*.

Primera opción: gentamicina, gotas oftálmicas de 0,3%, 1 gota en el ojo afectado c/6 h **o** tetraciclina, ungüento de 1% en el ojo afectado c/6 h, ambos por 5 d.

Otras opciones: gotas oftálmicas de ofloxacina de 0,3% en el ojo afectado c/6 h por 5 d.

Oftalmía neonatal gonocócica del recién nacido, ceftriaxona 50 mg/kg/im, dosis única. En caso de oftalmía neonatal por clamidia, azitromicina 20 mg/vo por 3 d.

Prevención de oftalmía neonatal por clamidia o gonococo: eritromicina, ungüento de 0,5% en ambos ojos o ungüento de tetraciclina de 1%, ambos en cada ojo pronto después del nacimiento.

Endoftalmitis bacteriana: constituye una urgencia oftalmológica, dado su potencial de producir ceguera. La etiología más frecuente de la endoftalmitis tanto endógena como exógena es bacteriana, principalmente por cepas de estafilococos coagulasa negativa, seguidas de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp., *Klebsiella* spp. y *Bacillus cereus*. La base del tratamiento es la inyección intravítrea de antibióticos.

Primera opción: vancomicina 1 mg **+** ceftazidima 2,25 mg, ambas en inyección intravítrea.

Otras opciones: en caso de infección endógena, agregar ceftriaxona 80 mg/kg/iv c/24 h **+** vancomicina: neonatos, 15 mg/kg/dosis c/24 h; niños, 15 mg/kg/dosis c/8 h. La duración del tratamiento depende de la fuente de la bacteriemia.

La **queratitis** también constituye una urgencia oftalmológica por su potencial de causar ceguera, con pocas posibilidades de recuperación de la vista. Puede ser de etiología bacteriana, viral o fúngica. Las infecciones bacterianas son principalmente por cepas de *Pseudomonas* spp., *S. epidermidis, S. aureus y Streptococcus pneumoniae*. La queratitis viral se debe, por lo general, a reactivación de infección por herpes simple (pacientes con inmunocompromiso [capítulo 16, sección 16.4]) y la fúngica, a infección por especies de *Fusarium* o *Aspergillus* (capítulo 11).

Tratamiento: gotas oftálmicas de ofloxacina de 0,3% en el ojo afectado, una vez/h por 48 h; luego cada 4 h, hasta la curación (aproximadamente 2 semanas o según mejoría clínica).

Celulitis periorbitaria: véase la sección 5.13 de este mismo capítulo.

5.5 Sinusitis aguda

La sinusitis como parte de un cuadro catarral no requiere tratamiento con antibióticos, salvo que los síntomas duren más de 10 días o empeoren (por ejemplo, que aparezca fiebre o descarga nasal mucopurulenta) después del sexto día, lo cual sugiere, principalmente, etiología bacteriana, a saber: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*.

Primera opción: amoxicilina 90 mg/kg/vo/d fraccionados en dos dosis (c/12 h) por 10 a 14 d[1] y hasta 7 d después de la mejoría clínica.

Otras opciones: amoxicilina/clavulanato **o** amoxicilina/sulbactam 40 mg/kg/vo/d (de amoxicilina) **o** cefuroxima, 30 mg/kg/vo/d, ambos fraccionados en dos dosis (c/12 h) por 10 a 14 d. Solo en casos de sinusitis aguda que no responda a los tratamientos precedentes o intolerancia a la vía oral, ceftriaxona 50 mg/kg/im/d hasta mejoría clínica o tolerancia a vo.

[1] Alergia a betalactámicos, claritromicina 15 mg/kg/vo/d fraccionados en dos dosis (c/12 h) por 10 a 14 d **o** azitromicina 10 mg/kg/vo el primer día y 5 mg/kg/vo/d c/24 h por 4 días más.

5.6 Faringoamigdalitis aguda

Más de 80% de los casos son de etiología viral y no requieren antibiótico. Los casos de < 2 años de edad son excepcionales. La presencia de odinofagia, exudado faríngeo, petequias en paladar blando, adenopatía cervical anterior, temperatura > 38,5 °C, al igual que la ausencia de tos, sugieren etiología bacteriana, pero la confirmación del diagnóstico requiere cultivo faríngeo. Puede hacerse una prueba rápida de estreptococo del grupo A, pero si el resultado es negativo, debe realizarse cultivo. Solo se administrará tratamiento antibiótico si el agente es estreptococo del grupo A o *Corynebacterium diphtheriae*. En lugares donde se hayan registrado casos de difteria, considerar esa enfermedad en el diagnóstico diferencial (véase la sección 5.10).

Primera opción: amoxicilina 50 mg/kg/vo/d en una dosis (c/24 h) o fraccionados en dos dosis (c/12 h) **o** penicilina V 25–50 mg/kg/vo/d o 25 000-50 000 UI/kg/vo/d fraccionadas c/8 o 12 h por 10 d.

Otras opciones:[1] penicilina G benzatínica 600 000 UI/im dosis única en niños con peso < 30 kg o 1,2 millones de UI/im, dosis única, en niños con peso ≥ 30 kg. En casos de:

- Episodios múltiples de faringitis sintomática por estreptococo betahemolítico del grupo A (EBHGA), a pesar de haber recibido tratamiento antibiótico adecuado, amoxicilina/clavulanato **o** amoxicilina/sulbactam 40 mg/kg/vo/d (de amoxicilina) fraccionados c/8 o 12 h por 10 días **o** clindamicina 20 mg/kg/vo/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) **o** combinación de

rifampicina con penicilina V **o** penicilina G benzatínica (en las dosis ya señaladas); agregar rifampicina 20 mg/kg/vo/d c/24 h en los 4 últimos días de tratamiento.

- Valorar indicación de amigdalectomía.

Prevención

El tratamiento antibiótico de portadores asintomáticos de EBHGA no está indicado, excepto en casos de:

- Historia familiar de fiebre reumática.
- Brotes de faringitis, fiebre reumática o glomerulonefritis postestreptocócica en comunidades cerradas.

Profilaxis

Clindamicina 20 mg/kg/vo/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) **o** amoxicilina/clavulanato **o** amoxicilina/sulbactam 40 mg/kg/vo/d (de amoxicilina) fraccionados en 2 dosis (c/12 h) o 3 dosis (c/8 h) **o** ampicilina/sulbactam 200 mg/kg/d (de ampicilina) fraccionados en cuatro dosis (c/6 h), todos por 10 días, **o** combinación de rifampicina con penicilina V **o** penicilina G benzatínica (en las dosis ya señaladas). Agregar rifampicina 20 mg/kg/vo/d (c/24 h) en los 4 últimos días de tratamiento.

[1] Alergia a betalactámicos, azitromicina 12 mg/kg el primer día, seguidos de 6 mg/kg/vo/d los 4 días siguientes **o** eritromicina 20-40 mg/kg/vo/d fraccionados c/8 o 12 h por 10 días.

5.7 Mastoiditis

Etiología

Mastoiditis aguda: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* no tipificable, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa* (menos frecuente)

Mastoiditis crónica: *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, anaerobios, polimicrobiana

Mastoiditis aguda[1]

Primera opción: ceftriaxona 80 mg/kg/iv o im/d en una dosis o fraccionados en dos dosis (c/12) **+** clindamicina[2] 40 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 14 d. Considerar la prolongación del tratamiento según la evolución clínica.

Otras opciones: amoxicilina/clavulanato **o** amoxicilina/sulbactam 100 mg/kg/iv/d (de amoxicilina) en dos dosis (c/12 h) **o** ampicilina/sulbactam 200 mg/kg/d (de ampicilina) fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) por 14 d. Considerar la prolongación del tratamiento según la evolución clínica.

5.7 Mastoiditis (cont.)

Mastoiditis crónica[3]

Ceftazidima 150 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) **+** clindamicina 40 mg/kg/iv/d **o** piperacilina/tazobactam 300 mg/kg/iv/d (de piperacilina) fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) **o** cefepima 150 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) **+** metronidazol 30 mg/kg/iv/d **o** clindamicina 40 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 3 a 6 semanas. El tratamiento puede completarse por vía oral: ciprofloxacina 30 mg/kg/d fraccionados en dos dosis (c/12 h) **+** metronidazol 30 mg/kg/d **o** clindamicina 40 mg/kg/d en tres dosis (c/8 h).

[1] Con otitis concomitante, realizar timpanocentesis para determinar la etiología. Si no se observa mejoría a las 48 h de iniciar el tratamiento, considerar cirugía. Evaluar conjuntamente con otorrinolaringólogo.

[2] En zonas de alta prevalencia de SARM, sustituir por vancomicina 40 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h).

[3] Indicación de mastoidectomía en casos de supuración crónica de oído, evidencia de osteomielitis en la tomografía axial computarizada o resonancia magnética o de extensión de la infección al sistema nervioso central (absceso epidural o absceso cerebral). Valorar conjuntamente con otorrinolaringólogo o neurocirujano, según corresponda.

5.8 Absceso periamigdalino

Etiología: *Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Fusobacterium, Peptostreptococcus, Prevotella.*

Tratamiento empírico inicial: se hospitalizará al paciente de inmediato y se drenará el absceso en ambiente quirúrgico. Iniciado el tratamiento con antibióticos, considerar la indicación de corticosteroides para aliviar los síntomas asociados, reducir el riesgo de complicaciones y abreviar la duración de la infección.

Primera opción: ampicilina/sulbactam 100 mg/kg/iv/d (de ampicilina) fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) **+** clindamicina 30-40 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 10 a 14 días, según evolución. Luego de drenaje y mejoría clínica, pasar a vo.[1]

Otras opciones: amoxicilina/clavulanato 90 mg/kg/vo/d (de amoxicilina) fraccionados en tres dosis (c/8 h) **o** penicilina V 25-50 mg/kg/vo/d c/6 u 8 h **+** metronidazol 30 mg/kg/vo/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 10 a 14 d, según evolución.[1]

[1] Alergia a betalactámicos, clindamicina 30-40 mg/kg/iv o vo/d, fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 10 a 14 d, según evolución.

5.9 Neumonía adquirida en la comunidad

Etiología según edad

< 3 semanas[a]	Bacilos gramnegativos, *Streptococcus agalactiae*, virus respiratorios
3 semanas a 3 meses[a]	Virus respiratorios, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia trachomatis*, *Bordetella pertussis*, *Staphylococcus aureus* (los casos complicados o graves son poco comunes)
> 3 meses[a] a 5 años	Virus respiratorios, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* (incluido SARM), estreptococo betahemolítico grupo A, *Mycoplasma pneumoniae* (de 3 a 5 años de edad), *Mycobacterium tuberculosis*
> 5 años	Virus respiratorios, *Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, Mycobacterium tuberculosis*,[b] estreptococo betahemolítico grupo A

[a] Niños menores de 6 meses de edad con neumonitis afebril, considerar infección por *Chlamydia trachomatis*. Asimismo, sospechar tos ferina en todo niño con tos paroxística o emetizante o cianosis y en niños menores de 6 meses de edad con apnea. En casos de lactantes con neumonitis intersticial con hipoxemia, sospechar neumonitis por *Pneumocystis jirovecii*. Determinar el estado de infección por VIH (serología) de la madre.

[b] Niños con fiebre persistente por más de 15 días y síntomas de neumonía, investigar la presencia de tuberculosis.

5

Niños de 0 a 5 años de edad

Neumonía viral: no se indican antibióticos. Si se trata de virus de la influenza (A y B), administrar oseltamivir según capítulo 16, sección 16.6 y, si se trata de COVID-19, la sección 16.8.

Neumonía bacteriana, menores de 5 años, tratamiento según edad

< 3 semanas (dosis y frecuencia de administración, sección 5.21 de este capítulo)

Primera opción: ampicilina 200 mg/kg/iv/d **+** aminoglucósido (gentamicina 5 mg/kg/iv/d **o** amikacina 15 mg/kg/iv/d), ambos en una dosis c/24 h por 10 a 14 d, según evolución.

Otras opciones: cefotaxima 150 mg/kg/iv/d **+** ampicilina 100 mg/kg/iv/d, ambos fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) por 10 a 14 d, según evolución.

3 semanas a ≤ 3 meses[1,2]

Primera opción: ceftriaxona 75 mg/kg/iv/d en una dosis (c/24 h) **o** cefotaxima 150 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 7 a 10 d, según evolución.

Otras opciones: ampicilina 200 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) por 7 a 10 d.

5.9 Neumonía adquirida en la comunidad (cont.)

3 meses a 5 años, paciente ambulatorio

Primera opción: amoxicilina 90 mg/kg/vo/d[3] fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 5 a 7 d, según evolución. Si no hay mejoría a las 72 h de tratamiento, considerar el uso de macrólidos.[3]

Otras opciones: amoxicilina/sulbactam **o** amoxicilina/clavulanato 100 mg/kg/vo/d (de amoxicilina) fraccionados en tres dosis (c/8 h) **o** ampicilina/sulbactam 100-150 mg/kg/vo/d (de ampicilina) fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) por 5 a 7 d.

3 meses a 5 años, paciente hospitalizado (neumonía no complicada)

Primera opción: ampicilina 200 mg/kg/iv/d[3] fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) por 5 a 7 d, según evolución *(8, 9)*. Con mejoría clínica y buena tolerancia, pasar a vo.

Otras opciones: amoxicilina/sulbactam **o** amoxicilina/clavulanato 100 mg/kg/iv/d (de amoxicilina) fraccionados en tres dosis (c/8 h) **o** ampicilina/sulbactam 100 mg/kg/iv/d (de ampicilina) fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) **o** cefuroxima 150 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 5 a 7 d, según evolución. Con mejoría clínica y buena tolerancia, pasar a vo.

Paciente hospitalizado, no en unidad de cuidados intensivos (UCI), con neumonía complicada (neumonía multilobar, derrame pleural o neumatocele)

Primera opción: amoxicilina/sulbactam **o** amoxicilina/clavulanato 100 mg/kg/iv/d (de amoxicilina) **o** ampicilina/sulbactam 200 mg/kg/iv/d (de ampicilina), todos fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) por 10 a 14 d. Con mejoría clínica y buena tolerancia, pasar a vo. Con empiema, drenar y extender tratamiento por 14 a 21 d.

Otras opciones: cefuroxima 150 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 10 a 14 d, según evolución. Con mejoría clínica y buena tolerancia, pasar a cefuroxima vo **u** oxacilina 150-200 mg/kg/iv/d **+** cloranfenicol 50-75 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/6 h) por 10 a 14 d, según evolución. En zonas de alta prevalencia de SARM en la comunidad, sustituir la oxacilina por clindamicina 40 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) o cuatro (c/6 h). Con empiema, drenar y extender el tratamiento por 14 a 21 d.

Hospitalizado, séptico, muy grave (o internado en UCI)

Primera opción: ceftriaxona 100 mg/kg/iv/d una dosis (c/24 h) o fraccionados en dos dosis (c/12 h) **o** cefotaxima 200 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) por 10 a 14 d, según evolución. En zonas de alta prevalencia de SARM en la comunidad, agregar vancomicina 40-60 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) o cuatro (c/6 h), máximo 8 g/d. Con mejoría clínica y buena tolerancia, pasar a vo por 10 a 14 d. Con empiema, drenar y extender el tratamiento por 14 a 21 d.

Otras opciones: cefuroxima 150 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h). En zonas de alta prevalencia de SARM en la comunidad, agregar vancomicina 60 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) o cuatro (c/6 h) **o** amoxicilina/clavulanato **o** amoxicilina/sulbactam 100 mg/kg/iv/d (de amoxicilina) fraccionados en tres dosis (c/8 h) **o** ampicilina/sulbactam 300 mg/kg/iv/d (de ampicilina) fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) por 10 a 14 d, según evolución. En zonas de alta prevalencia de SARM en la comunidad, vancomicina 60 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) o cuatro (c/6 h) **o** ceftarolina iv *(10-12)*, cuyas dosis se presentan en el capítulo 10, cuadro 10.1. Con mejoría clínica y buena tolerancia, pasar a vo. En caso de empiema, drenar y extender el tratamiento por 14 a 21 d.

[1] Neumonía sin fiebre o sospecha de infección por *Chlamydia trachomatis*, claritromicina 15 mg/kg/vo/d fraccionados en dos dosis (c/12 h) por 7 a 10 d **o** azitromicina 10 mg/kg/vo/d el primer día y 5 mg/kg/vo/d c/24 h por 4 días más.

[2] Sospecha de infección por *Pneumocystis jirovecii*, agregar trimetoprima/sulfametoxazol 15-20 mg/kg/iv o vo/d (de trimetoprima) fraccionados en dos dosis (c/12 h) o tres (c/8 h) por 14 a 21 d.

[3] Alergia a betalactámicos, claritromicina 15 mg/kg/iv o vo/d fraccionados en dos dosis (c/12 h) por 10 a 14 d **o** azitromicina 10 mg/kg/iv o vo/d el primer día y 5 mg/kg/iv o vo/d en una dosis (c/24 h) del segundo al quinto día.

Niños mayores de 5 años de edad

Neumonía viral: no se indican antibióticos. Si se trata de virus de la influenza (A o B), administrar oseltamivir según capítulo 16, sección 16.5 y, en caso de COVID-19, véase el mismo capítulo, sección 16.8.

Neumonía bacteriana

Paciente ambulatorio

Primera opción: amoxicilina 90 mg/kg/vo/d fraccionados en dos dosis (c/12 h) por 5 a 7 d, según evolución. Si no hay mejoría a las 72 h de tratamiento, considerar macrólidos e investigar presencia de complicaciones (derrame pleural o neumonía necrosante).

Otras opciones: claritromicina 15 mg/kg/vo/d fraccionados en dos dosis (c/12 h) por 5 a 7 d **o** azitromicina 10 mg/kg/vo/d dosis única el primer día y 5 mg/kg/vo/d, una dosis c/24 h por 4 días más.

Paciente hospitalizado, neumonía no complicada e intolerante a vía oral[1]

Primera opción: penicilina G cristalina 200 000 UI/kg/iv/d **o** ampicilina 200 mg/kg/iv/d ambos fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) por 7 a 10 d. Sin mejoría a las 72 horas de tratamiento, considerar uso de macrólidos e investigar presencia de complicaciones (derrame pleural o neumonía necrosante).

Otras opciones: claritromicina 15 mg/kg/iv/d fraccionados en dos dosis (c/12 h) **o** clindamicina 30 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) por 7 a 10 d.

5.9 Neumonía adquirida en la comunidad (cont.)

Paciente hospitalizado, neumonía complicada, no internado en UCI[1]

Primera opción: amoxicilina/clavulanato **o** amoxicilina/sulbactam 100 mg/kg/iv/d (de amoxicilina) fraccionados en tres dosis (c/8 h) **o** ampicilina/sulbactam 200 mg/kg/iv/d (de ampicilina) fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) por 7 a 10 d. En zonas de alta prevalencia de SARM en la comunidad, agregar vancomicina 40-60 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) o cuatro (c/6 h).

Otras opciones: ceftriaxona 100 mg/kg/iv/d c/24 h o fraccionados en dos dosis (c/12 h) **o** clindamicina (alergia a betalactámicos) 40 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 10 a 14 d.

Paciente hospitalizado, séptico, muy grave o internado en UCI

Primera opción: ceftriaxona 100 mg/kg/iv/d en una dosis c/24 h **o** cefotaxima 200 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) **+** vancomicina 60 mg/kg/iv/d **o** clindamicina 60 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) **+** macrólido[2] por 10 a 14 d, según evolución. Con empiema, drenar y extender el tratamiento por 14 a 21 d.[1]

Otras opciones: amoxicilina/clavulanato **o** amoxicilina/sulbactam 100 mg/kg/iv/d (de amoxicilina) fraccionados en tres dosis (c/8 h) **o** ampicilina/sulbactam 200 mg/kg/iv/d (de ampicilina) fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) **+** macrólido[2] por 10 a 14 d, según evolución.[1] En zonas de alta prevalencia de SARM en la comunidad, agregar vancomicina 40-60 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) o cuatro (c/6) **o** ceftarolina iv *(10, 11)*, según capítulo 10, cuadro 10.1. Con empiema, drenar y extender el tratamiento por 14 a 21 d.

[1] Con mejoría clínica y buena tolerancia, pasar a vo.

[2] Claritromicina 15 mg/kg/iv/d fraccionados en dos dosis (c/12 h) por 10 a 14 d **o** azitromicina 10 mg/kg/vo/d en una dosis (c/24 h) por un día, seguidos de 5 mg/kg/vo/d por 4 días más.

5.10 Difteria

Todo caso sospechoso debe notificarse a las autoridades nacionales de salud.

Primera opción: penicilina G cristalina 150 000 UI/kg/iv/d fraccionadas en cuatro dosis (c/6 h) por 14 d.

Otras opciones: eritromicina 40 mg/kg/vo/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) por 14 d **o** claritromicina 15 mg/kg/vo/d fraccionados en dos dosis (c/12 h) por 7 d **o** azitromicina 10 mg/kg/vo/d en una dosis c/24 h por 5 d (tratamiento estrictamente supervisado).

Antitoxina diftérica en casos de:

- Difteria faríngea o laríngea de < 48 horas de evolución, 20 000 a 40 000 UI/iv; nasofaríngea, 40 000 a 60 000 UI/iv.
- Enfermedad extensa de tres o más días de evolución o tumefacción difusa del cuello, 80 000 a 120 000 UI/iv.

5.10 Difteria (cont.)

Prevención y profilaxis

1. Estado de portador, eritromicina 40 mg/kg/vo/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) por 7 d **o** penicilina G benzatínica 600 000 UI/im en niños con peso < 30 kg; 1 200 000 UI/im en niños con peso ≥ 30 kg, ambas en dosis única.
2. Los contactos intradomiciliarios, independientemente de su estado de inmunización, requieren cultivo de *Corynebacterium diphtheriae* y profilaxis antimicrobiana con esquema similar al del estado de portador; toxoide diftérico en caso de esquema de inmunización incompleto o si han transcurrido 5 o más años desde la última dosis de toxoide diftérico: DPT y DtaP, DT, Td o Tdap, según la edad (capítulo 19).
3. La enfermedad no confiere inmunidad. Debe completarse la inmunización una vez superado el cuadro (capítulo 19).
4. En casos graves, considerar traqueotomía y traslado a UCI.

5.11 Tos ferina

Todo caso sospechoso debe notificarse a las autoridades nacionales de salud.

Primera opción: azitromicina (véanse las dosis a continuación) **o** eritromicina 40 mg/kg/vo/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) por 14 d o < 1 mes de edad, claritromicina 15 mg/kg/vo/d fraccionados en dos dosis (c/12 h) por 7 d.

Dosis de azitromicina:

< 6 meses de edad, 10 mg/kg/vo/d en una dosis c/24 h por 5 d.

≥ 6 meses de edad, 10 mg/kg/vo/d el primer día y 5 mg/kg/vo/d por 4 días más.

Otras opciones: intolerancia a macrólidos, trimetoprima/sulfametoxazol 40/8 mg/kg/vo/d, fraccionados en dos dosis (c/12 h) por 10 d (contraindicado para niños < 2 meses de edad).

Prevención y quimioprofilaxis posexposición

Para los menores de 7 años de edad, completar el esquema de vacunación como sigue (véase también el capítulo 19):

1. Contactos, corroborar el esquema de inmunización contra la tos ferina y completarlo.
2. Niños que hayan cumplido 12 meses de edad, adelantar la cuarta dosis de DPT (siempre que haya transcurrido un mínimo de 6 meses desde la tercera dosis).
3. Niños que hayan cumplido 4 años de edad, administrar la quinta dosis de DPT.
4. Niños de 7 o más años de edad, adolescentes y adultos, administrar la vacuna pertussis acelular (Tdap adolescentes) (véase el capítulo 19.)
5. Contactos intradomiciliarios, independientemente de su edad y estado de inmunización y dentro de las 3 semanas posteriores a la exposición, deberán

recibir quimioprofilaxis con el mismo esquema de antibióticos descrito para el tratamiento.

6. Niños que hayan presentado tos ferina clínica, completar el esquema de vacunación.

5.12 Endocarditis bacteriana: tratamiento empírico inicial

El conocimiento del germen causal es fundamental para definir el tratamiento. Por lo tanto, habrá que realizar al menos tres hemocultivos tomados de sitios diferentes y, si no hay crecimiento al segundo día, es conveniente enviar dos o tres nuevas muestras para cultivo. Cuando se trate de pacientes con endocarditis aguda gravemente enfermos e inestables, es necesario tomar tres muestras de sitios diferentes en un corto plazo (1 a 2 h) e iniciar urgentemente tratamiento antibiótico empírico. A menudo, los casos son causados por especies estreptocócicas (estreptococo viridans) o enterococócicas (*Enterococcus faecalis, E. faecium*) y, con menor frecuencia, por especies estafilocócicas (*S. aureus*, *S. epidermidis*) y menos frecuentemente aún, por otros microorganismos del grupo HACEK (*Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* y *Kingella*) u hongos.

Válvula nativa o posoperatorio tardío; > 1 año de la cirugía[1]

Primera opción: oxacilina[2] 200 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) **+** gentamicina 6 mg/kg/iv/d en una sola dosis (c/24 h) **+** penicilina G cristalina 300 000 UI/kg/iv/d fraccionadas en cuatro dosis (c/6 h) **o** ampicilina/sulbactam 200-300 mg/kg/iv/d fraccionados (c/4 a 6 h), máximo 12 g/d **+** gentamicina 6 mg/kg/iv/d en una dosis (c/24 h) por 4 a 6 semanas.

Otras opciones: alergia grave a betalactámicos o sospecha de SARM, vancomicina 40 mg/kg/iv/d (máximo 2 g/dosis) **+** gentamicina[3] 6 mg/kg/iv/d, ambos fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 4 a 6 semanas. En caso de falla terapéutica, toxicidad con vancomicina o SARM con CIM > 1 µ/ml, se puede utilizar daptomicina 6-10 mg iv/d *(13, 14).*

Posoperatorio precoz; ≤ 1 año de cirugía

Primera opción: vancomicina 60 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) **+** gentamicina[3] 6 mg/kg/iv/d en una dosis (c/24 h) **+** ceftazidima 150 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 4 a 6 semanas.[4]

Otras opciones: alergia grave a betalactámicos o sospecha de SARM, vancomicina 40 mg/kg/iv/d (máximo 2 g/dosis) fraccionados en tres dosis (c/8 h) **+** gentamicina[3] 6 mg/kg/iv/d en una dosis (c/24 h) **+** imipenem 100 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) **o** meropenem 60 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 4 a 6 semanas.[4] En caso de falla terapéutica, toxicidad

con vancomicina o SARM con CIM > 1µ/ml, se puede utilizar daptomicina 6-10 mg iv/d *(13, 14)*.

[1] En presencia de material protésico, agregar rifampicina.
[2] En vez de oxacilina, puede administrarse cefazolina **o** cefalotina 100 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h).
[3] Dosis diaria máxima de gentamicina, 360 mg.
[4] Sin mejoría al cabo de 10 días de tratamiento, pensar en levaduras.

5.13 Infecciones de piel y partes blandas

Erisipela

Cuadro leve

Primera opción: penicilina[1] V 50 mg/kg/vo/d **o** 100 000 UI/kg/vo/d **o** amoxicilina 50 mg/kg/vo/d, todos fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 10 d.
Otras opciones: eritromicina 40 mg/kg/vo/d **o** cefalexina 50 mg/kg/vo/d, ambos en tres dosis (c/8 h) **o** cefadroxilo 30 mg/kg/vo/d c/24 h **o** cefradina 50-100 mg/kg/vo/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) o cuatro (c/6 h), todos por 10 d.

Cuadro grave

Penicilina G cristalina 100 000-200 000 UI/kg/iv/d fraccionadas en cuatro dosis (c/6 h) por 10 d **+** clindamicina 40 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 10 d.

Impétigo

Costroso (no ampolloso), considerar infección por cepas de *Streptococcus pyogenes*. Ampolloso, considerar infección por cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.
Primera opción: bacitracina **o** mupirocina (2%), aplicación tópica 3 veces al día por 5 a 7 d. Lavado local con agua y jabón antes de aplicar el antibiótico de uso tópico. En lesiones extensas, agregar cefalexina[1] 50 mg/kg/vo/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 5 a 7 d.
Otras opciones: impétigo no ampolloso (costroso), cefadroxilo 30 mg/kg/vo/d fraccionados en dos dosis (c/12 h) **o** cefradina 50-100 mg/kg/vo/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) o cuatro (c/6 h), ambos por 5 a 7 d. Alergia a betalactámicos o impétigo ampolloso, clindamicina 30 mg/kg/vo/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) **o** trimetoprima/sulfametoxazol 8/40 mg/kg/vo/d fraccionados en dos dosis (c/12 h) por 5 d.

Celulitis

Paciente ambulatorio
Primera opción: cefalexina[2] 50 mg/kg/vo/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) **o** cefadroxilo[2] 30 mg/kg/vo/d fraccionados en dos dosis (c/12 h) por 5 a 7 d.

Celulitis (cont.)

En presencia de absceso, la incisión, el drenaje y el cultivo constituyen el tratamiento primario. Sospecha de SARM, clindamicina 15-20 mg/kg/vo/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 5 a 7 d.

Otras opciones: dicloxacilina 50 mg/kg/vo/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) por 7 a 10 d. Sospecha de SARM, trimetoprima/sulfametoxazol 8/40 mg/kg/vo/d fraccionados en dos dosis (c/12 h) por 5 d.

Paciente hospitalizado (< 3 años de edad)

Primera opción: cefuroxima[1,2] 150 mg/kg/iv/d **o** cefazolina 100 mg/kg/iv/d, ambos fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 7 a 10 d. **En presencia de absceso, la incisión, el drenaje y el cultivo constituyen el tratamiento primario**. Sospecha de SARM, clindamicina 40 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 7 a 10 d. Con mejoría clínica y buena tolerancia, pasar a vo.

Otras opciones: amoxicilina/clavulanato **o** amoxicilina/sulbactam[1,2] 100 mg/kg/iv/d (de amoxicilina) fraccionados en tres dosis (c/8 h) **o** ampicilina/sulbactam 200 mg/kg/iv/d (de ampicilina) fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) por 7 a 10 d.

Paciente hospitalizado (≥ 3 años de edad)

Primera opción: cefazolina[1,2] 100 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) **u** oxacilina 200 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) por 7 a 10 d. **En presencia de absceso, la incisión, el drenaje y el cultivo son fundamentales.** Sospecha de SARM, clindamicina 40 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) por 7 a 14 d. Con mejoría clínica y buena tolerancia pasar a vo.

Otras opciones: vancomicina 40 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 7 a 10 d.

Paciente tóxico o en choque

Primera opción: ceftriaxona 100 mg/kg/iv/d en una dosis (c/24 h) **o** cefotaxima 200 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) **+** vancomicina 60 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) o cuatro s (c/6 h) por 7 a 10 d.[3] **En presencia de absceso, la incisión, el drenaje y el cultivo son fundamentales.**

Otras opciones: ceftarolina iv según dosis del cuadro 10.1, capítulo 10.

Celulitis orbitaria (cara)

Primera opción: ceftriaxona 100 mg/kg/iv/d en una dosis c/24 h **o** cefotaxima 200 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) **+** vancomicina 60 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 10 d.

Otras opciones: amoxicilina/clavulanato **o** amoxicilina/sulbactam 100 mg/kg/iv/d (de amoxicilina) fraccionados en tres dosis (c/8 h) **o** ampicilina/sulbactam 200 mg/kg/iv/d (de ampicilina) fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) por 7 a 10 d.

Celulitis periorbitaria (asociada con piel como puerta de entrada)

Primera opción: oxacilina[1,2] 200 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) por 5 a 7 d *(15, 16)*. Con mejoría clínica, pasar a cefalexina 50 mg/kg/vo/d

Celulitis periorbitaria (asociada con piel como puerta de entrada) (cont.)
fraccionados en tres dosis (c/8 h) **o** cefadroxilo 30 mg/kg/vo/d fraccionados en dos dosis (c/12 h) por 5 a 7 d *(17)*.
Otras opciones: cefazolina 100 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) **o** cefadroxilo 30 mg/kg/vo/d fraccionados en dos dosis (c/12 h) **o** clindamicina 30 mg/kg/vo/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 7 a 10 d. En zonas con presencia de SARM o en caso de sospecha de SARM, clindamicina 30 mg/kg/vo/d, fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 5 a 7 d.

Celulitis periorbitaria (idiopática)[4] **o asociada a sinusitis**
Primera opción: amoxicilina/clavulanato[1] **o** amoxicilina/sulbactam 100 mg/kg/iv/d (de amoxicilina) fraccionados en tres dosis (c/8 h) **o** ampicilina/sulbactam 200 mg/kg/iv/d (de ampicilina) fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) por 7 a 10 d. Si se asocia a sinusitis, el tratamiento debe darse por 14 d. Con buena evolución, el tratamiento puede completarse por vía oral.
Otras opciones: cefuroxima[1] 150 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) por 7 a 10 d.

Abscesos, linfadenitis cervical
En caso de evolución no habitual, descartar tuberculosis.
Primera opción: cefalexina 50 mg/kg/vo/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) **o** cefadroxilo 30 mg/kg/vo/d fraccionados en dos dosis (c/12 h) por 7 a 10 d. Infecciones graves, oxacilina 150 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) por 7 a 10 d. Con mejoría clínica, pasar a vo. Sospecha de enfermedad por arañazo de gato, azitromicina 12 mg/kg/vo/d por 5 d.
Otras opciones: clindamicina 40 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 10 a 14 d.

Fascitis necrosante[5,6]
Desbridamiento quirúrgico temprano y amplio.
Primera opción: ceftriaxona 100 mg/kg/iv/d en una dosis c/24 h **o** cefotaxima 200 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) **+** clindamicina 40 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) **+** penicilina G cristalina 200 000 UI/kg/iv/d fraccionadas en cuatro dosis (c/6 h), todos por 7 a 10 d.
Otras opciones: piperacilina/tazobactam 300 mg/kg/iv/d (de piperacilina) fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) **+** clindamicina 40 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 10 d.

Miositis supurativa[1,2]
Desbridamiento quirúrgico temprano y amplio.
Primera opción: oxacilina 150 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) por 10 d.

5.13 Infecciones de piel y partes blandas (cont.)

Otras opciones: cefazolina 100 mg/kg/iv/d **o** clindamicina 40 mg/kg/iv/d, ambos fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 10 d.

[1] Alergia a betalactámicos o sospecha de SARM, sustituir por clindamicina 40 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) **o** trimetoprima/sulfametoxazol **o** metronidazol 8 mg/kg/vo/d en dos dosis (c/12 h) por 5 a 7 d.

[2] Pacientes con puerta de entrada y sospecha de SARM, sustituir por clindamicina 40 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h).

[3] Sospecha de choque tóxico por cepas de *Streptococcus pyogenes*, agregar clindamicina 40 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h).

[4] Descartar simultáneamente infección del sistema nervioso central.

[5] Por cepas de *Streptococcus pyogenes* o *Staphylococcus aureus*.

[6] Sospecha de SARM, incluir vancomicina 60 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 10 d.

5.14 Celulitis secundaria a mordedura o contraída por contacto con el agua

Etiología según animal mordedor[1-3]

Gato	Anaerobios, *Corynebacterium* sp., *Moraxella* sp., *Pasteurella multocida*, *Bergeyella zoohelcum*
Humano[4]	*Bacteroides* sp., *Corynebacterium* sp., *Peptostreptococcus, Staphylococcus aureus,* anaerobios, *Capnocytophaga*, *Eikenella corrodens, Neisseria* sp.
Perro	*Pasteurella canis, P. multocida, Staphylococcus, Streptococcus* sp.
Rata	*Spirillum minus, Streptobacilus moniliformes*
Reptil[5]	Anaerobios, Enterobacteriaceae, *Staphylococcus* sp.
Contacto con:	
Agua dulce	*Aeromonas hydrophila*
Agua salada	*Vibrio vulnificus*

Mordedura de gato, perro, humano, rata

Primera opción: amoxicilina/clavulanato **o** amoxicilina/sulbactam 50 mg/kg/vo/d (de amoxicilina) fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 5 a 7 d **o** ampicilina/sulbactam 50 mg/kg/vo/d (de ampicilina) fraccionados en dos dosis (c/12 h) por 5 a 7 d.

Otras opciones: alergia a betalactámicos, clindamicina 40 mg/kg/vo/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) **+** trimetoprima/sulfametoxazol 10/50 mg/kg/vo/d fraccionados en dos dosis (c/12 h) por 5 a 7 d.

5.14 Celulitis secundaria a mordedura o contraída por contacto con el agua (cont.)

Mordedura de reptil

Primera opción: amoxicilina/clavulanato **o** amoxicilina/sulbactam 50 mg/kg/vo/d (de amoxicilina) fraccionados en tres dosis (c/8 h) **o** ampicilina/sulbactam 50 mg/kg/vo/d (de ampicilina) fraccionados en dos dosis (c/12 h) por 5 a 7 d.
Otras opciones: clindamicina 40 mg/kg/vo/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 5 a 7 d **+** gentamicina 5 mg/kg/iv/d en una dosis (c/24) h **o** ceftriaxona 50 mg/kg/im o iv/d en una dosis c/24 h o fraccionados en dos dosis (c/12 h) **o** trimetoprima/sulfametoxazol 10/50 mg/kg/vo/d fraccionados en dos dosis (c/12 h).

Contacto con agua dulce

Primera opción: ceftazidima 150 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 7 d.[6]
Otras opciones: ceftriaxona 50 mg/kg/iv o im/d **o** ciprofloxacina 30 mg/kg/vo/d fraccionados en dos dosis (c/12 h) por 7 d.[6]

Contacto con agua salada

Primera opción: ceftazidima 150 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) **+** doxiciclina 2 mg/kg/vo/d en dos dosis (c/12 h) **o** trimetoprima/sulfametoxazol 10/50 mg/kg/vo/d en dos dosis (c/12 h) **+** gentamicina 5 mg/kg/iv/d en una dosis (c/24 h) (niños de corta edad) por 7 d.[6]

[1] Es importante determinar si el animal mordedor está vacunado contra la rabia y tomar las medidas preventivas correspondientes (evaluar necesidad de vacunación antirrábica). Notificar de inmediato a las autoridades de salud pública.
[2] Considerar la vacunación antitetánica.
[3] No cerrar las heridas abiertas.
[4] La mordedura de humano tiene alta tasa de infección.
[5] Los reptiles no transmiten rabia y los roedores, habitualmente tampoco.
[6] Valorar según evolución.

5.15 Infecciones osteoarticulares

Osteomielitis[1]

Etiología según edad

< 1 mes	*Staphylococcus aureus*, bacilos gramnegativos, *Streptococcus agalactiae*
1 a ≤ 3 meses	*Staphylococcus aureus*, bacilos gramnegativos, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenzae* tipo b, *Streptococcus pneumoniae*

5.15 Infecciones osteoarticulares (cont.)

Etiología según edad (cont.)

3 meses a ≤ 3 años	*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* tipo b, *Streptococcus pneumoniae*, *Kingella kingae*
> 3 a 18 años	*Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae*

Tratamiento empírico, según edad

0 a ≤ 3 meses de edad[1,2]

Primera opción: oxacilina 200 mg/kg/iv/d **+** cefotaxima 200 mg/kg/iv/d, ambos fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) **o** ceftriaxona 100 mg/kg/iv/d en una dosis (c/24 h).

Otras opciones: vancomicina[3]

≤ 30 d de vida, 15 mg/kg/iv/d fraccionados en dos dosis (c/12 h);

> 30 d de vida, 40 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) **+** cefotaxima 200 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) **o** ceftriaxona 100 mg/kg/iv/d en una dosis (c/24 h).

3 meses a ≤ 3 años de edad[1]

Primera opción: oxacilina 200 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) **o** clindamicina[3] 40 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h). Pacientes no vacunados contra *H. influenzae* tipo b, agregar ceftriaxona 80 mg/kg/iv/d en una dosis c/24 h **o** cefotaxima 200 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h).

Otras opciones: amoxicilina/clavulanato 100 mg/kg/iv/d (de amoxicilina) fraccionados en tres dosis (c/8 h) **o** ampicilina/sulbactam 200 mg/kg/iv/d (de ampicilina) fraccionados en cuatro dosis (c/6 h). Pacientes vacunados contra *H. influenzae* tipo b, cefazolina **o** cefalotina 100 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h).

> 3 a 18 años de edad[1]

Primera opción: oxacilina 200 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) **o** clindamicina[3] 40 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h).

Otras opciones: cefazolina 100 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h).

[1] El tratamiento de la osteomielitis aguda dura de 4 a 6 semanas. Con mejoría clínica y de laboratorio, puede pasarse a vía oral después de 5 días de tratamiento intravenoso.

[2] Menores de 3 meses de edad, punción lumbar para descartar meningitis.

[3] De elección en zonas de alta prevalencia de SARM en la comunidad o para pacientes alérgicos a betalactámicos.

Observaciones

1. Osteomielitis del calcáneo secundaria a herida punzante, agregar tratamiento contra *P. aeruginosa*: ceftazidima 150 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) **o** ciprofloxacina 30 mg/kg/vo/d fraccionados en dos dosis (c/12 h), más desbridamiento quirúrgico.

2. Osteomielitis del maxilar inferior, clindamicina 40 mg/kg/iv/d fraccionados c/8 h **o** amoxicilina/clavulanato **o** amoxicilina/sulbactam 100 mg/kg/iv/d (de amoxicilina), todos fraccionados en tres dosis (c/8 h) **o** ampicilina/sulbactam 200 mg/kg/iv/d (de ampicilina) fraccionados en cuatro dosis (c/6 h).

Artritis séptica[1]

Etiología según edad

< 1 mes[2]	*Staphylococcus aureus*, bacilos gramnegativos, *Streptococcus agalactiae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*
1 a ≤ 3 meses[2]	*Staphylococcus aureus*, bacilos gramnegativos, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenzae* tipo b, *Streptococcus pneumoniae*
3 meses a ≤ 5 años	*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* tipo b, *Streptococcus pneumoniae*, *Kingella kingae*
> 5 a 18 años	*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Kingella kingae*. Adolescentes, pensar en *Neisseria gonorrhoeae*.

Tratamiento empírico, según edad

0 a ≤ 3 meses[2]

Primera opción: oxacilina 200 mg/kg/iv/d **+** cefotaxima 200 mg/kg/iv/d, ambos fraccionados en cuatro dosis (c/6 h).

Otras opciones: en caso de sospecha o alta prevalencia de SARM, vancomicina: ≤ 30 d de edad, 15 mg/kg/iv/d fraccionados en dos dosis (c/12 h) **+** ceftriaxona 100 mg/kg/iv/d en una dosis c/24 h **o** cefotaxima 200 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h);

> 30 d a ≤ 3 meses de edad, 40 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) **+** ceftriaxona 100 mg/kg/iv/d en una dosis c/24 h **o** cefotaxima 200 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h).

> 3 meses a 5 años de edad

Primera opción: oxacilina 200 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) **o** clindamicina[3] 40 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h). Pacientes no vacunados contra *H. influenzae* tipo b, agregar ceftriaxona 80 mg/kg/iv/d fraccionados en dos dosis (c/12 h) **o** cefotaxima 200 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h).

Otras opciones: amoxicilina/clavulanato 100 mg/kg/iv/d (de amoxicilina) fraccionados en tres dosis (c/8 h) **o** ampicilina/sulbactam 200 mg/kg/iv/d (de ampicilina) fraccionados en cuatro dosis (c/6 h). Infecciones graves, agregar ceftriaxona 80 mg/kg/iv/d.

5.15 Infecciones osteoarticulares (cont.)

Artritis séptica (cont.)

> 5 a 18 años

Primera opción: oxacilina 200 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h).
Otras opciones: cefazolina 100 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) **o** clindamicina[3] 40 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h).

Observaciones

1. Ante sospecha de artritis o tenosinovitis gonocócica, ceftriaxona 50 mg/kg/iv/d o im en una dosis c/24 h por 7 a 10 d.
2. Infecciones graves por SARM o alergia grave a betalactámicos, clindamicina 40 mg/kg/iv/d **o** vancomicina 40 mg/kg/iv/d, ambos fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 3 semanas.

[1] El tratamiento de la artritis séptica dura 3 semanas. En caso de mejoría clínica, se puede pasar a vía oral después de 5 días de tratamiento.
[2] Menores de 3 meses de edad, realizar punción lumbar para descartar meningitis.
[3] De elección en zonas de alta prevalencia de SARM en la comunidad o en caso de alergia a betalactámicos.

5.16 Sífilis

Sífilis congénita, enfermedad confirmada o altamente probable
Penicilina G cristalina, 50 000 UI/kg/iv/dosis c/12 h durante la primera semana de vida; c/8 h entre los 7 y 28 d de vida, y c/6 h después del mes de edad, todas por 10 días (de elección, si es que la madre no ha recibido tratamiento) **o** penicilina G procaínica 50 000 UI/kg/im c/24 h por 10 d **o** penicilina G benzatínica[1] 50 000 UI/kg/im en dosis única.[2,3]

Sífilis congénita diagnosticada después del mes de edad[3,4]
Penicilina G cristalina 200 000 a 300 000 UI/kg/iv/d fraccionadas en cuatro dosis (c/6 h) por 10 d.

Sífilis adquirida

< 1 año de duración (sífilis precoz o temprana),[3,4] penicilina G benzatínica 50 000 UI/kg/im en dosis única.

≥ 1 año de duración (sífilis tardía, latente o de duración desconocida),[3,4] penicilina G benzatínica 50 000 UI/kg/im, máximo 2 400 000 UI (divididas en dos sitios de aplicación), una dosis c/7 d por tres dosis.[4]

Neurosífilis
Penicilina G cristalina 200 000 a 300 000 UI/kg/iv/d fraccionadas en cuatro dosis (c/6 h) por 10 a 14 d.

[1] El uso de penicilina G benzatínica solo se recomienda una vez que se haya descartado neurosífilis.
[2] Si un día de tratamiento (24 h) no se cumple, debe repetirse el tratamiento completo.
[3] Debe examinarse el líquido cefalorraquídeo para descartar neurosífilis asintomática.
[4] Investigar abuso sexual e infección por VIH.

5.17 Sepsis del recién nacido y el niño[1]

La sepsis se define como un trastorno orgánico potencialmente mortal provocado por una respuesta desregulada del huésped a una infección. En pediatría, el Consenso Latinoamericano sobre el Manejo de la Sepsis en Niños,[2] propone las definiciones y criterios de reconocimiento descritos a continuación.

Definiciones

La sepsis es un síndrome clínico caracterizado por una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección. El choque séptico es una sepsis con anomalías circulatorias, celulares y metabólicas, particularmente profundas, asociadas con un mayor riesgo de mortalidad que la sepsis por sí sola.

Criterios operativos para el diagnóstico

1. Se sugiere usar de manera sistemática el Triángulo de Evaluación Pediátrica (TPE) y no esperar los resultados de los exámenes de laboratorio para iniciar el tratamiento.
2. Mientras no se publiquen los nuevos criterios de definición de sepsis en pediatría mencionados anteriormente, es preferible que el reconocimiento temprano de la sepsis en niños se base en los criterios clínicos del paciente, la percepción del equipo tratante y de las familias y la presencia de condiciones de alto riesgo. Para ello se considera necesario tener en cuenta los datos clínicos que figuran a continuación.

   Criterios clínicos de reconocimiento temprano

   Fiebre o hipotermia (temperatura ≥ 38 °C o < 36 °C)

   Signos de infección

   a. respiratorios (tos, dificultad para respirar)
   b. gastrointestinales (vómitos, diarrea, dolor abdominal, reducción de la ingesta de alimentos)
   c. neurológicos (alteración de la conciencia, rigidez de la nuca)
   d. genitourinarios (disminución de la diuresis, disuria)
   e. piel y tejidos blandos (dolor, edema o erupción)
   f. osteoarticulares (inflamación articular)

   Signos de perfusión alterada: taquicardia, llenado capilar > 2 segundos, extremidades frías, diuresis disminuida, saturación de O_2 < 92%, piel moteada o petequias, pulsos centrales y periféricos asimétricos. Cambios en el estado mental: confusión, letargo, llanto inconsolable.

[1] Para infecciones asociadas a catéter venoso central, véase el capítulo 6, sección 6.18.

[2] Elaborado por la Sociedad Latinoamericana de Cuidados Intensivos Pediátricos (SLACIP), la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE), la Sociedad Latinoamericana de Emergencias Pediátricas (SLEPE) y el Instituto Latinoamericano de Sepsis (ILAS). Disponible en: https://doi.org/10.18233/apm.v43i1.2480.

Presencia de condiciones de alto riesgo: cáncer, leucemia, asplenia, inmunosupresión, desnutrición, cirugía reciente, retraso significativo del desarrollo, enfermedad crónica, hospitalización reciente, dispositivos invasivos (por ej., válvulas de derivación ventrículo-peritoneal o catéteres endovenosos implantados, otros).

Percepción del equipo médico y de los padres sobre la gravedad de la enfermedad del niño y su estado general.

3. El uso de marcadores biológicos, como la procalcitonina y la proteína C reactiva, puede ayudar para el diagnóstico de sepsis bacteriana y para guiar su tratamiento en la decisión de suspender los antibióticos.
4. No se recomienda la ferritina como biomarcador prioritario en la evaluación inicial, dado que su punto de corte no está definido, es inespecífica y no está ampliamente disponible. Tampoco se recomienda el uso de lactato sérico para la estratificación de los pacientes, aunque medido en serie puede ser útil para el seguimiento en el tiempo.

Tratamiento

En caso de pacientes con diagnóstico de sepsis o choque séptico, se recomienda tomar las siguientes medidas establecidas en el Consenso Latinoamericano:[2]

1. Activar los protocolos de atención de forma inmediata.
2. Considerar la aplicación simultánea de los paquetes de medidas para choque séptico en la primera hora de atención, que incluyen:
   - canalizar accesos venosos periféricos (idealmente en los primeros cinco minutos);
   - administrar oxígeno por sistema de alto flujo;
   - iniciar tratamientos antibiótico en la primera hora y vasoactivo por vena periférica, si no hay acceso central;
   - reanimación hídrica.
3. Solicitar oportunamente asesoría al centro de derivación. Decidir conjuntamente el momento oportuno del traslado, la estabilización, el equipo humano de traslado y medio de transporte por el cual se llevará a cabo.
4. Conocer el contexto de la población de niños en tratamiento para determinar el riesgo de enfermedades virales y parasitarias que requieran intervenciones y precauciones especiales.
5. Administrar oxígeno. En caso de paciente con insuficiencia respiratoria y en regiones de recursos limitados, cuando no sea posible o seguro usar la ventilación mecánica invasiva, se recomienda el uso de dispositivos no invasivos de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP).

[2] Elaborado por la Sociedad Latinoamericana de Cuidados Intensivos Pediátricos (SLACIP), la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE), la Sociedad Latinoamericana de Emergencias Pediátricas (SLEPE) y el Instituto Latinoamericano de Sepsis (ILAS). Disponible en: https://doi.org/10.18233/apm.v43i1.2480.

6. No se puede indicar intubación inmediata de niños en choque refractario. Sin embargo, para pacientes con apnea o coma o ambos, está indicada la intubación traqueal y el soporte ventilatorio invasivo.
7. En niños con choque séptico, realizar intubación endotraqueal y dar soporte respiratorio invasivo cuando haya deterioro o no mejore la disfunción orgánica con las medidas iniciales de soporte. Deben garantizarse el seguimiento y la revaluación frecuente, así como una buena reanimación hídrica e infusión de fármacos vasoactivos, en caso de ser necesario, previo a la intubación.
8. Se recomiendan las siguientes metas para los pacientes con soporte de ventilación mecánica invasiva:
   - Mantener la concentración normal de oxígeno en la sangre ($paO_2 \geq 60$ mmHg o saturación de oxígeno ≥ 90%.
   - Mantener saturaciones de oxígeno de 90% a 94% en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda leve mediante presión positiva al final de la espiración < 10 cm/H_2O; para pacientes con enfermedad pulmonar grave y para evitar parámetros ventilatorios iatrogénicos (no protectores), pueden mantenerse saturaciones ≥ 88% (88% a 92%).
   - Para pacientes con enfermedad pulmonar grave y para evitar parámetros ventilatorios iatrogénicos (no protectores) pueden mantenerse saturaciones de oxígeno ≥ 88% (88% a 92%);
   - Monitorear acidosis metabólica y ácido láctico.
9. En las instalaciones de salud con disponibilidad limitada de cuidados intensivos y en ausencia de hipotensión, NO se recomienda administrar fluidos en bolo. Iniciar fluidos de mantenimiento inmediatamente.
10. En las instalaciones de salud con disponibilidad de cuidados intensivos, se recomienda la reanimación inicial en presencia de hipotensión durante la fase de rescate, administrar 10 ml/kg por bolo (hasta 40 ml/kg) durante la primera hora. Monitorear los marcadores clínicos de gasto cardíaco y descontinuar si se desarrollan signos de sobrecarga de líquidos.
11. En las instalaciones de salud con disponibilidad de UCI, en ausencia de hipotensión o signos de hipovolemia grave o en caso de lesión pulmonar o disfunción miocárdica grave, considerar una tasa más baja de reanimación hídrica (bolos de 5–10 ml/kg).
12. La administración de líquidos debe ser individualizada de acuerdo con la historia clínica del paciente y las variables clínicas que presenta. Preferir el uso de soluciones de cristaloides balanceadas (lactato de Ringer, Plasmalyte o similares) para la reanimación hídrica de niños con sepsis.
13. Iniciar la administración de medicamentos vasoactivos después de 40 ml/kg de reanimación con líquidos, si el paciente aún presenta signos clínicos, o monitoreo de hipoperfusión. El inicio puede ocurrir incluso antes de administrar 40 ml/kg de expansión, si el niño muestra signos de sobrecarga de volumen u otras limitaciones para la administración de fluidos.

14. Utilizar la adrenalina como fármaco de primera elección y reservar la noradrenalina para casos con evidencia clínica o monitoreo de baja resistencia vascular periférica.
15. Iniciar la administración de medicamentos vasoactivos independientemente del área del hospital donde se encuentra el paciente; utilizar acceso periférico o intraóseo lo más pronto posible y en cuanto se considere necesario.
16. Iniciar el tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro en todos los casos de choque séptico en la primera hora del diagnóstico; la elección y dosificación del antibiótico debe basarse en los patrones locales de resistencia antimicrobiana.
17. En casos de pacientes pediátricos con sepsis con disfunción orgánica, pero sin datos de choque, iniciar el tratamiento antibiótico lo antes posible, en las primeras 3 horas tras el diagnóstico.
18. Obtener muestras para cultivo de sangre y otras localizaciones, según la sospecha clínica, antes del inicio del tratamiento antibiótico, si esto no retrasa significativamente la administración del fármaco; adecuar el volumen de sangre de los hemocultivos a la edad o el peso del paciente o a ambos.
19. La elección del tratamiento antibiótico empírico se debe basar en los siguientes datos: epidemiología local, edad del paciente, tipo de huésped, enfermedades subyacentes, procedimientos invasivos, sitio de infección, tratamientos antibióticos previos e infección o colonización por microorganismos multirresistentes.
20. Control del origen de la sepsis: el drenaje precoz de los focos sépticos y la remoción de catéteres u otros dispositivos favorecen el control de la infección. En los casos que requieran intervención quirúrgica (infección necrosante de piel y partes blandas, peritonitis, infección asociada a catéter, entre otras), lo ideal es realizarla durante las primeras 12 horas después del diagnóstico.

A continuación se presenta la etiología, tratamiento y otros elementos relacionados con la sepsis del recién nacido. Más adelante, en la página 87, se describe la etiología y el tratamiento de la sepsis en mayores de 1 mes de edad.

Etiología, recién nacidos (< 1 mes de edad), según edad y origen de la infección

La sepsis neonatal es de inicio temprano si se diagnostica dentro de los primeros 5 días de vida, por cuanto se debe a factores de riesgo perinatal. La sepsis es de inicio tardío si se diagnostica después de los 5 días y es muy tardía, si se presenta luego de los 15 días de vida. Los microorganismos causantes dependen de estas presentaciones.

5.17 Sepsis del recién nacido y el niño (cont.)

Edad y origen de la infección	Etiología
Neonatal precoz < 5 d de edad, perinatal	*Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae,* estreptococo grupo B, *Listeria monocytogenes*
Neonatal tardío ≥ 5 d a < 15 d de edad, hospitalario	*Bacilos gramnegativos,* estafilococos coagulasa negativa, *Staphylococcus aureus,* enterococos, *Candida* spp.
Neonatal tardío ≥ 5 d a < 15 d de edad, extrahospitalario, reinternación de la comunidad	Bacilos gramnegativos, estreptococo grupo B, *Listeria monocytogenes,* estafilococos coagulasa negativa (< 1500 g de peso al nacer), *Staphylococcus aureus*
Neonatal muy tardío ≥ 15 d a ≤ 1 mes de edad, hospitalario	Bacilos coliformes multirresistentes, bacilos no fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii*); enterococos, estafilococos coagulasa negativa, *Candida* spp.

Prevención

Las mujeres en trabajo de parto que presenten los factores que figuran a continuación deberán recibir antibióticos durante el parto:

- Trabajo de parto prematuro
- Colonización, bacteriuria o infección por estreptococos del grupo B (EGB) en el embarazo actual
- Colonización por EGB, bacteriuria o infección invasiva por EGB en un embarazo anterior, pero sin resultado negativo de hisopado vaginal alto para EGB en el embarazo actual
- Recién nacido anterior con infección invasiva por EGB
- Diagnóstico clínico de corioamnionitis

Factores de riesgo de la sepsis temprana

Los recién nacidos con cualquier indicador de bandera roja (señalado con un asterisco) o con dos o más factores de riesgo o con indicadores clínicos sin bandera roja, deben comenzar el tratamiento con antibióticos:

- Sospecha o confirmación de infección en otro recién nacido en embarazo múltiple (factor de bandera roja [*]).
- Infección invasiva por EGB en un recién nacido anterior o colonización materna por EGB, bacteriuria o infección en el embarazo actual.
- Parto prematuro después de trabajo de parto espontáneo antes de las 37 semanas de gestación.

- Ruptura de membranas confirmada por más de 18 h antes de un parto prematuro y 24 h antes del comienzo del trabajo de parto en embarazo a término.
- Fiebre intraparto superior a 38 °C, ante sospecha o confirmación de infección bacteriana.
- Diagnóstico clínico de corioamnionitis.

Factores de riesgo de la sepsis tardía

- Prematuridad.
- Ventilación mecánica.
- Cirugía anterior.
- Presencia de catéter central.
- Sospecha/confirmación de infección en otro recién nacido en embarazo múltiple.

Criterios de diagnóstico

El diagnóstico de sepsis en un recién nacido es problemático, ya que los síntomas pueden ser inespecíficos e imitados por afecciones no infecciosas. Por lo tanto, es necesario tener en cuenta los datos clínicos o de reconocimiento temprano que figuran en el recuadro 5.1.

Recuadro 5.1 Reconocimiento temprano de síntomas de sepsis en recién nacidos, según sistema biológico

General: hipertermia, hipotermia, inestabilidad de la temperatura, "no está bien", mala alimentación, ictericia inexplicable, petequias o púrpura; sangrado excesivo sin causa aparente, hipo o hiperglucemia, acidosis metabólica.
Gastrointestinal: distensión abdominal, vómitos, diarrea o hepatomegalia, intolerancia alimentaria, residuo gástrico.
Respiratorio: apnea,* necesidad de asistencia respiratoria,* disnea, taquipnea, retracciones, aleteo, gruñidos o cianosis.
Renal: oliguria.
Cardiovascular: paro cardiorrespiratorio,* hipotensión,* shock,* palidez, manchas, piel fría y húmeda, mala perfusión periférica, taquicardia, bradicardia.
Neurológico: convulsiones,* irritabilidad, letargo, temblores, hiporreflexia, hipotonía.

* Bandera roja.

Los recién nacidos con cualquier indicador de bandera roja o con dos o más indicadores clínicos sin bandera roja, deben comenzar tratamiento antibiótico.
Los marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva y la procalcitonina, así como otros índices hematológicos utilizados actualmente, tienen un valor

limitado cuando se trata de recién nacidos. El recuento de glóbulos blancos y la proporción de granulocitos inmaduros del total de neutrófilos *(18)* se utilizan como marcadores de inflamación sistémica, ya que pueden predecir la ausencia de sepsis temprana con un valor predictivo negativo para sepsis comprobada de 99% y para sospecha de sepsis, 78%.

Tratamiento

1. Atender al recién nacido enfermo en un ambiente térmico neutro y evitar tanto la hipotermia como la hipertermia.
2. Garantizar la oxigenación y perfusión adecuadas.
3. Atender adecuadamente la hipovolemia, la hipoglucemia y los trastornos electrolíticos.
4. Se pueden usar productos sanguíneos si están indicados.
5. Tomar hemocultivos y realizar punción lumbar antes de administrar antibióticos. El urocultivo está indicado en los casos provenientes de la comunidad.
6. Administrar antibióticos en la primera hora después de haber decidido tratar la sepsis. La resistencia/sensibilidad a los antibióticos utilizados de las bacterias generalmente aisladas de los cultivos en la unidad de cuidado intensivo neonatal o la comunidad deben constituir la base del tratamiento empírico.
7. En los recién nacidos prematuros sépticos que no respondan al tratamiento antibiótico, habrá que sospechar la posibilidad de infecciones fúngicas y tratarlas con medicamentos antimicóticos apropiados.

Sepsis sin foco aparente: tratamiento empírico

Neonatal precoz,[3] < 5 d de edad

Primera opción: cefotaxima 100 mg/kg/iv/d fraccionados en dos dosis (c/12 h) **+** ampicilina 150 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 10 a 14 d.[4]

Otras opciones: ampicilina 150 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) **+** aminoglucósido (gentamicina 5 mg/kg/iv/d **o** amikacina 15 mg/kg/iv/d en una dosis c/24 h) por 10 a 14 d.

Neonatal tardía,[3,5] extrahospitalaria

Primera opción: cefotaxima 150 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) **+** ampicilina 200 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) por 10 a 14 d.[4]

Otras opciones: ampicilina 200 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) **+** aminoglucósido (gentamicina 5 mg/kg/iv/d **o** amikacina 15 mg/kg/iv/d [c/24 h]) por 10 a 14 d **o** ceftriaxona[4] 50 mg/kg/iv/d en una dosis c/24 h (limitar su uso en recién nacidos).

5.17 Sepsis del recién nacido y el niño (cont.)

Neonatal tardía, hospitalaria[3,5]

Primera opción: meropenem 60 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) **+** vancomicina 40 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 10 a 14 d.[4]

Otras opciones: cefepima **o** ceftazidima 150 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) **+** vancomicina 40 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) **+** amikacina 15 mg/kg/iv/d en una dosis (c/24 h) por 10 a 14 d.

Etiología, niños > 1 mes de edad

> 1 mes a 5 años de edad	*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* tipificable y no tipificable.
> 5 años de edad	*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pyogenes.*

Tratamiento empírico

Primera opción: ceftriaxona 100 mg/kg/iv/d en una dosis c/24 h **o** cefotaxima[6] 200 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) **+** ampicilina 200 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) por 10 a 14 d,[4] según evolución.

Otras opciones: vancomicina 40-60 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) o cuatro (c/6 h) **+** aminoglucósido (gentamicina, 5 mg/kg/iv/d en una dosis c/24 h por 10 a 14 d) **o** amoxicilina/clavulanato **o** amoxicilina/sulbactam 100 mg/kg/iv/d (de amoxicilina) fraccionados en tres dosis (c/8 h) **o** ampicilina/sulbactam 200 mg/kg/iv/d (de ampicilina) fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) por 10 a 14 d,[4] según evolución.[3]

[3] Descartar meningitis bacteriana aguda. En caso de no poderse realizar punción lumbar, tratar como meningitis bacteriana aguda (sección 5.1 de este mismo capítulo).

[4] La duración del tratamiento puede ser de 5 a 7 d en cuadros leves y sin documentación bacteriológica.

[5] Adaptar según epidemiología local.

[6] Sospecha de infección por *S. aureus* en paciente grave, considerar agregar oxacilina **o**, en zonas de alta prevalencia de SARM, vancomicina.

5.18 Infección urinaria

El diagnóstico de infección urinaria debe considerarse en todo niño con fiebre, ya sea que tenga o no síntomas urinarios. Ante sospecha de infección urinaria en pacientes pediátricos, realizar urocultivo y antibiograma con técnica apropiada (micción espontánea, sonda vesical o punción suprapúbica). El uso de tiras

reactivas para detectar nitritos y estearasa leucocitaria es útil para descartar infección urinaria. La etiología más frecuente es *Escherichia coli.*

Menor de 1 mes de edad[1]

Todo paciente debe ser hospitalizado y recibir tratamiento intravenoso.

Primera opción: ampicilina 200 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) **+** gentamicina 5 mg/kg/iv/d **o** amikacina 15 mg/kg/iv/d, ambos en una dosis (c/24) h por 10 a 14 d.

Otras opciones: ceftriaxona[2] 50 mg/kg/iv/d en una dosis c/24 h **o** cefotaxima 150 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) **+** ampicilina 100-200 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) por 10 a 14 d.

---

1 mes a 3 años de edad, paciente ambulatorio[3]

Primera opción: cefixima dosis inicial de 16 mg/kg/vo/d, seguidos de 8 mg/kg/vo/d en una dosis (c/24 h) por 7 a 14 d.

Otras opciones: amoxicilina/sulbactam **o** amoxicilina/clavulanato 40 mg/kg/vo/d (de amoxicilina) fraccionados en tres dosis (c/8 h) **o** ampicilina/sulbactam 50 mg/kg/vo/d (de ampicilina) c/12 h **o** cefalexina 50 mg/kg/vo/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) **o** cefuroxima 30 mg/kg/vo/d fraccionados en dos dosis (c/12 h) por 7 a 14 d.

---

1 mes a 3 años de edad, hospitalizado[1,3,4]

Primera opción: ceftriaxona 50 mg/kg/iv o im/d en una dosis (c/24 h) **o** cefotaxima 150 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 7 a 10 d *(15)*. Con mejoría clínica y buena tolerancia, pasar a vo.

Otras opciones: amoxicilina/sulbactam **o** amoxicilina/clavulanato 100 mg/kg/iv/d (de amoxicilina) fraccionados en tres dosis (c/8 h) **o** gentamicina 5 mg/kg/iv/d **o** amikacina 15 mg/kg/iv o im/d, ambos en una dosis (c/24 h) por 7 a 10 d. Con mejoría clínica y buena tolerancia, pasar a vo.

> 3 años de edad, cistitis[3-5]

Primera opción: amoxicilina/sulbactam **o** amoxicilina/clavulanato 40 mg/kg/vo/d (de amoxicilina) fraccionados en tres dosis (c/8 h) **o** ampicilina/sulbactam 50 mg/kg/vo/d (de ampicilina) fraccionados en dos dosis (c/12 h) por 3 a 5 d.

Otras opciones: nitrofurantoína 5 mg/kg/vo/d fraccionados en dos dosis c/12 h **o** cefalexina 50 mg/kg/vo/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 3 a 5 d.

> 3 años de edad, pielonefritis[6,7]

Primera opción: ceftriaxona 50 mg/kg/iv o im/d en una dosis c/24 h **o** cefotaxima 150 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 10 d. Con mejoría clínica y buena tolerancia, pasar a cefixima vo.

Otras opciones: amoxicilina/sulbactam **o** amoxicilina/clavulanato 100 mg/kg/iv/d (de amoxicilina) fraccionados en tres dosis (c/8 h) **o** ampicilina/sulbactam

200 mg/kg/iv/d (de ampicilina) fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) **o** gentamicina 5 mg/kg/iv o im/d **o** amikacina 15 mg/kg/iv o im/d, ambos en una dosis (c/24 h) por 10 d. Con mejoría clínica y buena tolerancia, pasar a vo.[4]

Prevención

Es necesario descartar anomalía de tracto urinario. Se recomienda:

1. Realizar ecografía en todos los casos de infección urinaria (primer episodio) de menores de 3 años de edad o casos de pielonefritis en niños de 3 años y más de edad.
2. Remitir a nefrólogo o urólogo pediátrico los casos atípicos de infección urinaria, definidos como:
   a) casos en menores de 6 meses de edad
   b) casos acompañados de sepsis
   c) ausencia de respuesta a tratamiento adecuado
   d) causados por bacterias que no sean *Escherichia coli*
   e) casos recurrentes de infección urinaria, es decir, dos episodios de pielonefritis o un episodio de pielonefritis más uno o más episodios de cistitis o tres o más episodios de cistitis.
3. La indicación de gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico (DMSA) y la cistografía miccional deberán restringirse a los casos atípicos o recurrentes de infección urinaria.

Profilaxis

Para los pacientes con infección urinaria recurrente, hasta excluir anomalía urinaria concomitante, las opciones son nitrofurantoína 2,5 mg/kg/vo/d **o** trimetoprima/sulfametoxazol 2 mg/kg/vo/d (de trimetoprima) en dosis única nocturna.

[1] Paciente < 3 meses de edad: descartar meningitis bacteriana aguda. De no poderse realizar punción lumbar, tratar como meningitis bacteriana aguda (véase la sección 5.1 de este mismo capítulo.)

[2] Evitar dar ceftriaxona a niños prematuros y < 28 d de edad con hiperbilirrubinemia, así como a aquellos que están recibiendo o hayan recibido infusiones endovenosas que contienen calcio (incluso nutrición parenteral total) en las 48 h más recientes.

[3] En el tratamiento empírico inicial pueden considerarse otras opciones, según el comportamiento microbiológico local.

[4] Pacientes de más de 1 mes de edad: después de 72 h de tratamiento parenteral y mejoría clínica, pasar a vía oral (cefixima 8 mg/kg/vo/d una dosis c/24 h) hasta completar 7 a 10 días de tratamiento.

[5] Los tratamientos ultracortos (< 3 días) no han sido aprobados para uso pediátrico.

[6] En casos de infección urinaria por microorganismos multirresistentes, considerar la administración de ciprofloxacina 30 mg/kg/vo/d en dos dosis (c/12 h) por 10 d.

[7] Sospecha de microorganismo productor de BLEE, ertapenem **o** gentamicina **o** meropenem.

5.19 Diarrea aguda infecciosa

Observaciones

1. La medida inicial y más importante es corregir la deshidratación y el desequilibrio hidroelectrolítico; debe evitarse el uso de medicamentos antidiarreicos o antiperistálticos.
2. Los virus siguen siendo los agentes más frecuentes de diarrea. Por otra parte, no todas las diarreas bacterianas requieren tratamiento con antibióticos.
3. La evaluación epidemiológica y clínica define la elección del antibiótico específico.
4. El uso de antibióticos para tratar casos de diarrea aguda se indica para menores de 3 meses de edad, pacientes con inmunocompromiso, casos de colitis grave y pacientes con estado tóxico infeccioso.
5. Para casos de diarrea parasitaria, véase el capítulo 13.

***Shigella* spp.**

Primera opción: azitromicina 10 mg/kg/vo/d una dosis el primer día y 5 mg/kg/vo/d del segundo al quinto día.

Otras opciones: furazolidona 5 mg/kg/vo/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 5 d **o** ceftriaxona 50 mg/kg/im o iv/d **o** cefixima 8 mg/kg/vo/d, ambos en una dosis (c/24 h) **o** ciprofloxacina 20 mg/kg/vo/d en dos dosis (c/12 h) por 3 a 5 d (solo para niños con toxicidad sistémica).

Nota: en los casos leves, la indicación de tratamiento tiene por finalidad disminuir la propagación del microorganismo causal. En los casos graves, el tratamiento acorta la duración de la diarrea y elimina más rápidamente el microorganismo de las heces.

Campylobacter jejuni[1]

Primera opción: azitromicina 10 mg/kg/vo/d en una dosis (c/24 h) por 3 d.

Otras opciones: ciprofloxacina[2] 20 mg/kg/vo/d en dos dosis (c/12 h) por 5 d.

Nota: puede mejorar la evolución si el tratamiento se indica en un plazo de 72 horas de iniciado el cuadro.

***Salmonella* no Typhi**

Solo se indica a grupos de riesgo, lactantes < 6 meses de edad, pacientes con inmunodeficiencia, enfermedad maligna, desnutrición grave o hemoglobinopatía.

Primera opción: ceftriaxona 50 mg/kg/im/d **o** azitromicina 10 mg/kg/vo/d, ambos en una dosis (c/24 h) **o** ciprofloxacina 20 mg/kg/vo/d fraccionados en dos dosis (c/12 h) por 5 a 7 d.

Otras opciones: con confirmación de sensibilidad, ampicilina 50 mg/kg/vo/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) **o** amoxicilina 40 mg/kg/vo/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) **o** trimetoprima/sulfametoxazol 10 mg/kg/vo/d (de trimetoprima) fraccionados en dos dosis (c/12 h) **o** cefixima 8 mg/kg/vo/d por 5 d.

***Salmonella enterica*, serovar Typhi (fiebre tifoidea)**[3]

Este serovar de *Salmonella* por lo general no produce enfermedad diarreica; causa enfermedad sistémica, conocida como fiebre tifoidea.

Enfermedad no complicada

Primera opción: ampicilina 200 mg/kg/vo/d (paciente ambulatorio) o iv (paciente hospitalizado) fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) **o** trimetoprima/sulfametoxazol 10/50 mg/kg/vo/d fraccionados en dos dosis (c/12 h) por 14 d.

Otras opciones: azitromicina 20 mg/kg/vo/d (dosis máxima), una dosis c/24 h por 5 d **o** ciprofloxacina 30 mg/kg/vo/d fraccionados en dos dosis (c/12 h) por 10 d.

Cuadros complicados graves y pacientes con inmunocompromiso[4]

Primera opción: ceftriaxona[5] 75 mg/kg/im o iv/d en una dosis (c/24 h) o fraccionados en dos dosis (c/12 h) **o** cefotaxima 150 mg/kg/iv/d fraccionados c/6 u 8 h por 10 a 14 d.

Otras opciones: ciprofloxacina[6] 30 mg/kg/iv/d fraccionados en dos dosis (c/12 h) por 10 a 14 d.

Estado de portador

Primera opción: ciprofloxacina 30 mg/kg/vo/d fraccionados en dos dosis (c/12 h) por 14 d **o** amoxicilina 80 mg/kg/vo/d por 4 semanas **+** probenecid 40 mg/kg/vo/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 14 d.

Otras opciones: ampicilina 300 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) por 14 d **+** probenecid 40 mg/kg/vo/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 14 d.

Vibrio cholerae[7]

La infección por *V. cholerae* se trata fácilmente. Hasta 80% de los casos pueden tratarse satisfactoriamente mediante la administración pronta de sales de rehidratación oral (SRO) (el sobre estándar de SRO de la OMS y el UNICEF).

Los enfermos gravemente deshidratados deberán recibir líquidos intravenosos además de antibióticos apropiados para acortar la duración de la diarrea, reducir el volumen de líquidos de hidratación necesarios y abreviar el tiempo en que se excreta *V. cholerae*.

Primera opción: azitromicina 20 mg/kg/vo/d **o** ciprofloxacina 20 mg/kg/vo/d, ambas en dosis única (dosis máxima 1 g).

Otras opciones: doxiciclina 2-4 mg/kg/vo/d, dosis única, por 3 d.

Clostridioides difficile

La colonización asintomática de menores de 1 año de edad es común (70%). En neonatos, es de alrededor de 50% y cerca de los 2 años de edad, de 35% a

5.19 Diarrea aguda infecciosa (cont.)

40%. Por lo tanto, no deben solicitarse pruebas para *C. difficile* a los menores de 1 año de edad. Véase el tratamiento en el capítulo 6, sección 6.11.

[1] Solicitar búsqueda intencionada de *Campylobacter jejuni* en toda diarrea disenteriforme.
[2] Se ha informado resistencia creciente a fluoroquinolonas (> 30%) en países de la Región.
[3] Pacientes en choque: agregar dexametasona a la dosis inicial de 3 mg/kg/iv/d y luego 1 mg/kg/iv/d cada 6 h por 48 h.
[4] Pacientes con inmunocompromiso, prolongar el tratamiento por 4 a 6 semanas.
[5] Alerta a posibilidad de recaída.
[6] Medicamento de elección en presencia de cepas de *Salmonella* resistentes a ampicilina y cloranfenicol.
[7] En caso de sensibilidad documentada, trimetoprima/sulfametoxazol 10 mg/kg/vo/d (de trimetoprima) fraccionados en dos dosis (c/12 h) por 3 días.

5.20 Peritonitis

Etiología según tipo	
Primaria	*Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Escherichia coli*
Secundaria	Bacilos gramnegativos entéricos, anaerobios
Terciaria	Bacilos gramnegativos resistentes, *Enterococcus* spp. y *Candida* spp.
Asociada a diálisis	*Staphylococcus aureus* y coagulasa negativa, bacilos gramnegativos entéricos y *Candida* spp.

Peritonitis primaria (sin perforación)

Primera opción: ceftriaxona 50 mg/kg/iv/d en una dosis c/24 h **o** cefotaxima 150 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 7 a 10 d.

Otras opciones: ampicilina/sulbactam 200 mg/kg/iv/d (de ampicilina) fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) **o** amoxicilina/clavulanato 100 mg/kg/iv/d (de amoxicilina) en tres dosis (c/8 h) **o** amoxicilina/sulbactam 100 mg/kg/iv/d (de amoxicilina) en tres dosis (c/8 h) **o** penicilina G cristalina 300 000 UI/kg/iv/d en cuatro dosis (c/6 h) **+** gentamicina 5 mg/kg/iv/d en una dosis (c/24 h) **o** amikacina 15 mg/kg/iv/d en una dosis (c/24 h) por 7 a 10 d.

Peritonitis secundaria (apendicitis o perforación de víscera hueca)[1,2]

Primera opción: ampicilina/sulbactam 200 mg/kg/iv/d (de ampicilina) fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) **o** amoxicilina/clavulanato 100 mg/kg/iv/d (de amoxicilina) **o** amoxicilina/sulbactam 100 mg/kg/iv/d **o** metronidazol 30 mg/kg/iv/d, todos fraccionados en tres dosis (c/8 h) **+** gentamicina 5 mg/kg/iv/d en una dosis (c/24 h) por 7 a 10 d.

Otras opciones: cefotaxima 150 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) o cuatro (c/6 h) **+** metronidazol 30 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) por 7 a 10 d **o** metronidazol 30 mg/kg/iv/d **+** gentamicina 5 mg/kg/iv/d en una dosis (c/24 h) **o** cefazolina 100 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) **+** metronidazol 30 mg/kg/iv/d **o** clindamicina 30 mg/kg/iv/d **+** gentamicina 5 mg/kg/iv/d en una dosis (c/24 h).

Peritonitis terciaria (paciente hospitalizado)[2,3]

Primera opción: imipenem 60 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) **o** meropenem 60 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) **con o sin** amikacina 15 mg/kg/iv/d en una dosis (c/24 h) por 14 a 21 d.

Otras opciones: piperacilina/tazobactam 240 mg/kg/iv/d (de piperacilina) fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) **+** amikacina 15 mg/kg/iv/d en una dosis (c/24 h) **o** ceftazidima 150 mg/kg/iv/d **+** metronidazol 30 mg/kg/iv/d, ambos fraccionados en tres dosis (c/8 h) **+** ampicilina 200 mg/kg/iv/d fraccionados en cuatro dosis (c/6 h) por 14 a 21 d.

Peritonitis asociada a diálisis peritoneal

Primera opción: cefazolina **o** vancomicina **+** ceftazidima (dosis en el cuadro 5.3, a continuación) por 7 a 10 d.

Otras opciones: en caso de infección por *Candida* spp., fluconazol 6-12 mg/kg/d por vía intraperitoneal, oral o intravenosa c/24 a 48 h (máximo 400 mg/d). Infección por anaerobios, metronidazol 30 mg/kg/vo/d fraccionados en tres dosis (c/8 h), máximo 1,2 g/d por 10 a 14 d, según evolución y cultivo negativo de líquido peritoneal. Considerar retirar el catéter en caso de: 1) peritonitis refractaria (si al quinto día el cultivo no se vuelve negativo o aún con cultivos negativos, el paciente no mejora clínicamente; antes si el paciente se deteriora); 2) peritonitis fúngica; y 3) infección del túnel o del sitio de salida (especialmente, en infección por aislados de *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*).

[1] En caso de peritonitis localizada (por ejemplo, apendicitis gangrenosa o perforada), la duración del tratamiento puede ser de 3 a 5 d.

[2] Con mejoría y buena tolerancia, pasar a vo.

[3] Requiere diagnóstico microbiológico por la frecuencia de bacilos gramnegativos resistentes, *Enterococcus* spp. y *Candida* spp.

Cuadro 5.3 Dosis de antibióticos para agregar al líquido de diálisis peritoneal

Antibiótico	Tratamiento continuo		Tratamiento intermitente
	Dosis de carga	Mantenimiento	
Cefazolina	500 mg/l	125 mg/l	15 mg/kg cada 24 h
Ceftazidima	500 mg/l	125 mg/l	15 mg/kg cada 24 h
Vancomicina	1000 mg/l	25 mg/l	30 mg/kg c/3 a 7 d[a]
Gentamicina	8 mg/l	4 mg/l	-
Ampicilina	-	125 mg/l	-
Clindamicina	300 mg/l	150 mg/l	-
Fluconazol	-		6-12 mg/kg c/24-48 h (máximo 400 mg/d)

[a] Repetir la dosis si el fármaco en la sangre < 12 mg/l.

5.21 Tuberculosis

5

El diagnóstico de tuberculosis en los niños debe realizarse, preferiblemente, por métodos moleculares rápidos recomendados por la OMS (por ejemplo, Xpert MTB/Ultra RIF®) en aspirado gástrico y heces, así como en otras muestras extrapulmonares. La tuberculosis infantil puede ser sensible o resistente a medicamentos antituberculosos, según el patrón de resistencia del contacto inicial. Todos los niños con diagnóstico de tuberculosis deben ser registrados, notificados y tratados según la norma del Programa Nacional de Tuberculosis *(18, 19)*.

El esquema de tratamiento de la tuberculosis sensible a los medicamentos consiste en una fase intensiva de dos meses de duración, que incluye isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y, dependiendo del entorno, tipo de tuberculosis y la normativa nacional, etambutol (E). Luego sigue una fase de continuación de cuatro meses con isoniacida y rifampicina, en las dosis que figuran en el cuadro 5.4. De acuerdo con las recientes guías de la OMS, en niños y adolescentes de entre 3 meses y 16 años de edad con TB no grave (sin sospecha o evidencia de resistencia a rifampicina o multirresistencia [RR/MDR]), se recomienda un tratamiento de 4 meses (2HRZ(E)/2HR). En ambas fases la administración debe ser diaria y directamente observada *(19, 20)*. En casos de tuberculosis extrapulmonar (ósea y meníngea) la fase de continuación se debe prolongar hasta 10 meses; la duración total del tratamiento será de 12 meses. En caso de tuberculosis resistente, se recomienda tratamiento individualizado por especialista.

Cuadro 5.4 Medicamentos antituberculosis de primera línea para el tratamiento de pacientes pediátricos

Medicamento	Dosis y rango (mg/kg/día)[a]
Isoniacida (H)	10 (7–15)
Rifampicina (R)	15 (10–20)
Pirazinamida (Z)	35 (30–40)
Etambutol (E)	20 (15–25)

[a] Los niños con peso ≥ 25 kg pueden recibir dosis de adultos. Para los niños con peso < 25 kg, se recomienda administrar estos medicamentos en presentaciones de dosis fijas combinadas, dispersables.

Para más información, refiérase a:

1. Organización Mundial de la Salud. Who consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Ginebra: OMS; 2022. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764.
2. Organización Mundial de la Salud. WHO operational handbook on tuberculosis: module 1: prevention. Infection prevention and control. Ginebra: OMS; 2023. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/9789240078154.

5.22 Antibióticos para tratar infecciones neonatales

En el cuadro 5.5, a continuación, se presentan los fármacos, la vía de administración y las dosis correspondientes para el tratamiento de las infecciones en menores de 1 mes de edad, según edad y peso al nacer.

Cuadro 5.5 Antibióticos para tratar infecciones neonatales – Dosis[a] (mg/kg) y frecuencia de administración

		Peso al nacer (kg), por edad			
		0 a 4 semanas	< 1 semana		1 semana o más
Fármaco	Vía de administración	< 1200 g	1200 g a 2000 g	2000 g	1200 a 2000 g
Aminoglucósidos					
Amikacina[b,c]	iv, im	15/20 c/24 h	15/20 c/24 h	15/20 c/24	15-20 c/24 h
Gentamicina	iv, im	5-7,5 c/24 h	5-7,5 c/24 h	5-7,5 c/24 h	5-7,5 c/24 h
Penicilinas antiestafilocócicas[d]					
Oxacilina	iv, im	25 c/12 h	25-50 c/12 h	25-50 c/8 h	25-50 c/8 h
Carbapenemes					
Meropenem	iv	20 c/12 h	20 c/12 h	20 c/8 h	20 c/8 h
Cefalosporinas					
Cefotaxima	iv	50 c/12 h	50 c/12 h	50 c/8 o 12 h	50 c/8 h
Ceftazidima	iv	50 c/12 h	50 c/12 h	50 c/8 o 12 h	50 c/8 h
Ceftriaxona	iv	50 c/24 h	50 c/24 h	50 c/24 h	50 c/24 h
Ceftarolina	iv	6 c/8 h	6 c/8 h	6 c/8 h	6 c/8 h
Clindamicina	iv, im, vo	5 c/12 h	5 c/12 h	5 c/8 h	5 c/8 h

Cuadro 5.5 Antibióticos para tratar infecciones neonatales – Dosis[a] (mg/kg o U/kg) y frecuencia de administración (cont.)

Fármaco	Vía de administración	Peso al nacer (kg), por edad			
		0 a 4 semanas	< 1 semana		1 semana o más
Oxazolidinona	iv	10 c/8 - 12 h	10 c/8-12 h	10 c/8 a 12 h	10 c/8 h
Penicilinas					
Ampicilina[d,e]	iv, im	25-50 c/12 h	25-50 c/12 h	25-50 c/8 h	25-50 c/8 h
Penicilina G acuosa[d,e]	iv, im	25 000-50 000 UI c/12 h	25 000-50 000 UI c/12 h	25 000-50 000 UI c/8 h	25 000-50 000 UI c/8 h
Penicilina G procaína	im	...	50 000 UI c/24 h	50 000 UI c/24 h	50 000 UI c/24 h
Piperacilina/ tazobactam	iv, im	75 c/12 h	75 c/12 h	75 c/8 h	75 c/12 h
Vancomicina	iv	15 c/24 h	10-15 c/12-18 h	10-15 c/12-18 h	10-15 c/12-18 h

[a] Las dosis se indican en mg/kgp, a no ser que se indique lo contrario.
[b] La dosis óptima deberá determinarse con base en las concentraciones séricas, especialmente cuando se trata de niños de bajo peso al nacer (< 1500 g). En casos de peso al nacer muy bajo (< 1200 g), durante la primera semana de vida puede ser apropiado administrar la dosis cada 18 o 24 h.
[c] Las dosis de aminoglucósidos pueden ser distintas a las recomendadas por el fabricante en la información provista en el envase.
[d] En casos de meningitis, se recomienda la dosis más alta. Algunos especialistas recomiendan dosis aún más altas si se trata de meningitis por estreptococos del grupo B.
[e] No se debe administrar este fármaco a recién nacidos con hiperbilirrubinemia, especialmente si son prematuros.

Referencias – Capítulo 5

1. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, Mayon-White R, Phillips C, Bailey L, Harnden A, Mant D, Levin M. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. Lancet. 2006;367(9508):397-403. Doi: 10.1016/S0140-6736(06)67932-4.
2. Academia Estadounidense de Pediatría. Meningococcal infections. En: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. Red Book 32nd edition: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics: 2021:519-532.
3. Taha MK, Deghmane AE. Evolution of Resistance to Antibiotics in Neisseria meningitidis: Any Reasons for Concern? J Infect Dis. 2022;225(11):1869-1870. Doi: 10.1093/infdis/jiac095.
4. Gorla MC, Cassiolato AP, Pinhata JMW, de Moraes C, Corso A, Gagetti P, Lemos AP. Emergence of resistance to ciprofloxacin in Neisseria meningitidis in Brazil. J Med Microbiol. 2018;67(3):286-288. Doi: 10.1099/jmm.0.000685.
5. McNamara LA, Potts C, Blain AE, Retchless AC, Reese N, Swint S, et al. Centers for Disease Control and Prevention. Detection of ciprofloxacin-resistant, β-lactamase–producing *Neisseria meningitidis* serogroup y isolates—United States, 2019–2020. MMWR. 2020;69(24):735–739. Doi: http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6924a2.
6. G. Chanto y Red Nacional de Laboratorios de Bacteriología. Alerta: Aislamientos de Neisseria meningitis serogrupo y resistentes a penicilina y no sensibles a cefotaxime en Costa Rica. Tres Ríos, Costa Rica: INCIENSA; 2016. Disponible en: http://www.inciensa.sa.cr.
7. Oliva Marín JE, Villatoro E, Luna MJ, Barrientos AM, Mendoza E, Lemos AP, et al. Emergence of MDR invasive Neisseria meningitidis in El Salvador, 2017-19. J Antimicrob Chemother. 2021;76(5):1155-1159. Disponible en: https://doi:10.1093/jac/dkab010.
8. Pernica JM, Harman S, Kam AJ, Carciumaru R, Vanniyasingam T, Crawford T, et al. Short-course antimicrobial therapy for pediatric community-acquired pneumonia: The SAFER Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr. 2021;175(5):475-482. Doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.6735.
9. Same RG, Amoah J, Hsu AJ, Hersh AL, Sklansky DJ, Cosgrove SE, et al. The Association of antibiotic duration with successful treatment of community-acquired pneumonia in children. J Pediatric Infect Dis Soc. 2021;10(3):267-273. Doi: 10.1093/jpids/piaa055.
10. Cannavino CR, Nemeth A, Korczowski B, Bradley JS, O'Neal T, Jandourek A, Friedland HD, et al. A randomized, prospective study of pediatric patients with community-acquired pneumonia treated with ceftaroline versus ceftriaxone. Pediatr Infect Dis J. 2016;35(7):752-9. Doi: 10.1097/INF.0000000000001159.
11. Academia Estadounidense de Pediatría. Streptococcus pneumoniae (pneumococcal) infections. En: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. Red Book 32nd edition: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics: 2021:717-727.
12. Asociación Española de Pediatría, Comité de Medicamentos. Pediamécum AEP. Ceftarolina. Disponible en: https://www.aeped.es/pediamecum/generatepdf/api?n=91199.
13. Karageorgos SA, Miligkos M, Dakoutrou M, Tsioutis C. Clinical effectiveness, safety profile, and pharmacokinetics of daptomycin in pediatric patients: a systematic review. J Pediatric Infect Dis Soc. 2016;5(4):446-457. Doi: 10.1093/jpids/piw048.
14. Rosanova MT, Sberna N, Sarkis C, Ruvinsky S, Berberian G, Bologna R. Experiencia con el uso de daptomicina en un hospital pediátrico de alta complejidad. Rev Chilena Infectol. 2020;37(1):19-22. Doi: 10.4067/S0716-10182020000100019.

15. Williams KJ, Allen RC. Paediatric orbital and periorbital infections. Curr Opin Ophthalmol. 2019;30(5):349-355. Doi: 10.1097/ICU.0000000000000589.
16. Sánchez IG, Conejo PR. Celulitis preseptal y orbitaria. Anales de Pediatría Continuada. 2014;12(6):284–288. Doi:10.1016/s1696-2818(14)70205-7.
17. McMullan BJ, Andresen D, Blyth CC, Avent ML, Bowen AC, Britton PN, et al. ANZPID-ASAP group. Antibiotic duration and timing of the switch from intravenous to oral route for bacterial infections in children: systematic review and guidelines. Lancet Infect Dis. 2016;16(8):e139-52. Disponible en: https://doi:10.1016/S1473-3099(16)30024-X.
18. Cimenti C, Erwa W, Muller W, Resch B. The role of immature granulocyte count and immature myeloid information in the diagnosis of neonatal sepsis [Internet]. Neonatal Bacterial Infection. InTech; 2013. Disponible en: https://dx.doi.org/10.5772/54531.
19. Organización Panamericana de la Salud. Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 5: manejo de la tuberculosis en la población infantil y adolescente. Washington, DC: OPS; 2022. Disponible en: https://doi.org/10.37774/9789275326541.
20. Organización Mundial de la Salud. Operational handbook on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Ginebra: OMS; 2022. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/9789240046832.

Bibliografía – Capítulo 5

Bennett JE, Dolin R and Blaser J. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 9th ed. Churchill, Livingstone, EE.UU.: Elsevier; 2015.

Eberly MD, Eide M, Thompson J, Nylund CM. Azithromycin in early infancy and pyloric stenosis. Pediatrics. 2015;135(3):483-488. Disponible en: https://doi.org//10.1542/peds.2014-2026.

Lawrence HS, Nopper AJ. En: Long SS, Pickering LK and Prober CG. Principles and practice of Pediatric Infectious Diseases. Chapter 68-75. Skin and soft tissue infections. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018.

Levasseur S, Saiman L. En: Long SS, Pickering LK and Prober CG. Principles and practice of pediatric infectious diseases. Infective endocarditis and other intravascular infections. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018.

Organización Panamericana de la Salud. Temas de salud. Cólera. [Internet]. Washington D.C.: OPS. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=13&Itemid_=40745&lang=es#gsc.tab=0.

Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. Intensive Care Med. 2017;43:304. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6.

Safadi, MA, O'Ryan M, Valenzuela MT, Brandileone MC, Gorla MC, de Lemos AP, et al. The current situation of meningococcal disease in Latin America and updated Global Meningococcal Initiative (GMI) recommendations. Vaccine. 2015;3:652936. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.10.055.

Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group a streptococcal pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. 2012;55(15):86-102. Disponible en: https://doi.org/10.1093/cid/cis629.

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801–810. Disponible en: https://doi.org//10.1001/jama.

6. INFECCIONES BACTERIANAS EN ADULTOS

6.1 Meningitis bacteriana aguda adquirida en la comunidad

Etiología más frecuente según edad

Edad	Etiología
19 a 50 años	*Streptococcus pneumoniae* (60%), *Neisseria meningitidis* (20%), *Haemophilus influenzae* (10%), *Listeria monocytogenes* (6%) y *Streptococcus* grupo B (4%)
Más de 50 años	*Streptococcus pneumoniae* (70%), *Listeria monocytogenes* (20%), *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus* grupo B y *Haemophilus influenzae* (10%)

La tuberculosis sigue siendo una causa de meningitis bacteriana en la Región de las Américas.

Tratamiento empírico

El tratamiento rápido, iniciado menos de 2 horas después del diagnóstico o de la sospecha diagnóstica de meningitis bacteriana, reduce significativamente la mortalidad. El uso de dexametasona ha mostrado ser beneficioso cuando se administra a adultos con infección por *S. pneumoniae*, antes de o junto con la primera dosis de antibiótico. No se recomienda el uso de corticoides pasadas las 4 horas de iniciado el antibiótico. Deben tomarse muestras para hemocultivos. La punción lumbar debe indicarse con criterio clínico y realizarse sin demora en pacientes con alteración del estado de conciencia y sin signos neurológicos focales, aun en ausencia de tomografía cerebral.

Tratamiento: ceftriaxona 2 g/iv c/12 h por 10 a 14 d **o** cefotaxima 2 g/iv c/4 h por 10 a 14 d. Agregar ampicilina en casos con factores de riesgo de infección por cepas de *Listeria*, a saber: edad mayor de 50 años, inmunosupresión, embarazo, alcoholismo e infección por VIH. El tratamiento debe ajustarse una vez determinado el agente causal (véanse párrafos siguientes).

Dexametasona 0,15 mg/kg/iv c/6 h (paciente promedio 10 mg/iv c/6 h) 15 minutos antes de iniciar la administración de antibióticos. De no administrarse en las primeras 4 horas tras iniciar los antibióticos, ya no se recomienda. Si se confirma infección por *S. pneumoniae* o *H. influenzae*, administrar dexametasona por 2 a 4 días más.

Tratamiento etiológico

Streptococcus pneumoniae

Primera opción: ceftriaxona 2 g/iv c/12 h por 7 d **o** cefotaxima 2 g/iv c/4 h por 7 d.

6.1 Meningitis bacteriana aguda adquirida en la comunidad (cont.)

Otras opciones: penicilina G cristalina[1] 4 millones de UI/iv c/4 h por 10 a 14 d. Alergia a betalactámicos, moxifloxacina 400 mg/iv cada 24 h por 10 a 14 d. En caso de requerirse y de disponer de cloranfenicol, 1 g/iv c/6 h por 10 d.
Si se trata de una zona de alta prevalencia, documentada, de resistencia de cepas *S. pneumoniae* a la penicilina (CIM > 0,12 µg/ml), agregar vancomicina 30 mg/kg/iv, dosis de carga, seguidos de 15-20 mg/kg/iv c/12 h (objetivo nivel predosis, 15-20 µg/ml o AUC/CIM ≥ 450).[2]

Neisseria meningitidis
Primera opción: ceftriaxona 2 g/iv c/12 h por 7 d **o** cefotaxima 2 g/iv c/4 h por 7 d.
Otras opciones: alergia a betalactámicos, moxifloxacina 400 mg/iv c/24 h por 7 d. Valorar según evolución clínica.
Prevención de casos secundarios a infección por *N. meningitidis*
Quimioprofilaxis, contactos cercanos,[3] rifampicina 600 mg/vo c/12 h por cuatro dosis **o** ciprofloxacina 500 mg/vo, dosis única, **o** ceftriaxona 250 mg/im, dosis única. Mujeres embarazadas: ceftriaxona 250 mg/im, dosis única.

Listeria monocytogenes
Primera opción: ampicilina 2 g/iv c/4 h por 3 semanas.[4]
Otras opciones: penicilina G cristalina 4 millones de UI/iv c/4 h. Solo en caso de alergia a betalactámicos o si no se dispone de los fármacos de primera opción, trimetoprima/sulfametoxazol 15 mg/kg/iv/d (de trimetoprima) fraccionados c/8 h por 21 d **o** meropenem 2 g/iv c/8 h por 21 d.

Haemophilus influenzae
Primera opción: ceftriaxona 2 g/iv c/12 h **o** cefotaxima 2 g/iv c/4 h, ambos por 7 d.
Otras opciones: alergia a betalactámicos, moxifloxacina 400 mg/iv c/24 h por 7 d.

[1] Solo cuando no se haya documentado por laboratorio la presencia de cepas de *S. aureus* o *N. meningitidis* resistentes a penicilina.
[2] AUC/CIM: área bajo la curva de concentración plasmática/concentración inhibitoria mínima.
[3] Contactos domiciliarios y otros contactos estrechos o íntimos (contactos escolares, personas que hayan comido/dormido con el paciente por lo menos 4 horas diarias en un radio de 1 metro en los 7 días anteriores al inicio de la enfermedad y personal de salud que haya tenido contacto con secreciones orales del paciente).
[4] Algunas guías sugieren agregar gentamicina, pero esa indicación no cuenta con suficiente evidencia clínica, ya que proviene de estudios in vitro o en animales. Tampoco se ha establecido una dosis óptima ni se ha demostrado clínicamente que haya mejor evolución con la terapia combinada.

6.2 Conjuntivitis, queratitis, endoftalmitis y celulitis periorbitaria

La **conjuntivitis**, por lo general, es una infección leve, de etiología viral y autolimitada. También puede ser alérgica o causada por productos tóxicos irritantes. Cuando es de etiología bacteriana, se trata principalmente de infección por cepas de *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*. La conjuntivitis bacteriana hiperaguda por lo general se debe a esa última bacteria.

Primera opción: gentamicina, gotas oftálmicas de 0,3%, 1 gota en el ojo afectado c/6 h **o** tetraciclina, ungüento de 1%, 1 cm en el ojo afectado c/6 h, ambos por 5 d.

Otras opciones: gotas oftálmicas de ofloxacina de 0,3% en el ojo afectado c/6 h por 5 d. En caso de conjuntivitis gonocócica, ceftriaxona 250 mg/im **+** azitromicina 1 g/vo, ambas en dosis única.

La **endoftalmitis bacteriana** constituye una urgencia oftalmológica, dado su potencial de producir ceguera. La etiología más frecuente de la endoftalmitis, tanto endógena como exógena, es bacteriana, principalmente por cepas de estafilococos coagulasa negativa, seguidas de *S. aureus*, *Streptococcus* spp., *Klebsiella* spp. y *Bacillus cereus*. La base del tratamiento es la inyección de antibióticos intravítrea.

Primera opción: vancomicina 1 mg **+** ceftazidima 2,25 mg, ambas en inyección intravítrea.

Otras opciones: en caso de infección endógena, agregar ceftriaxona 2 g/iv c/24 h **+** vancomicina 15-20 mg/kg/iv c/12 h. La duración del tratamiento depende del origen de la bacteriemia.

La **queratitis** también constituye una urgencia oftalmológica por su potencial de causar ceguera, con pocas posibilidades de recuperación de la vista. Los pacientes con queratitis deberán suspender el uso de lentes de contacto hasta la curación de la infección. La infección puede ser de etiología bacteriana, viral, parasitaria o fúngica. Las infecciones bacterianas son principalmente por cepas de *Pseudomonas* spp., *S. epidermidis, S. aureus* y *S. pneumoniae*. La queratitis viral se debe, por lo general, a reactivación de infección por herpes simple (pacientes con inmunocompromiso [véase la sección 16.4, capítulo 16]) y la fúngica, a infección por especies de *Fusarium* o *Aspergillus* (véase el capítulo 11). La queratitis parasitaria es por amebas del género *Acanthamoeba*.

Primera opción: gotas oftálmicas de ofloxacina de 0,3% en el ojo afectado, una vez/h por 48 h; luego cada 4 h, hasta la curación (aproximadamente 2 semanas o según mejoría clínica).

Celulitis periorbitaria. Esta es, por lo general, una afección leve y rara en los adultos. La etiología bacteriana incluye cepas de *S. aureus* (incluso SAMR), *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y anaerobias. También puede ser de etiología viral.

Primera opción: amoxicilina/clavulanato 500/125 mg/vo c/8 h **o** 1 g/200 mg/iv c/8 h por 10 a 14 d, según la gravedad.

Otras opciones: cefalexina 500 mg/iv c/8 h **o** cloxacilina 500 mg/vo c/6 h o 2 g/iv c/6 h.

6.3 Faringitis aguda

Agentes causales: más de 80% de los casos son de etiología viral, por lo que debe evaluarse clínicamente al paciente antes de indicar antibióticos. La presencia de tos, rinorrea, disfonía o úlceras orales sugieren etiología viral, cuyo tratamiento es exclusivamente sintomático. En cambio, la presencia de un cuadro febril agudo, adenopatía cervical anterior, ausencia de tos y exudado faríngeo purulento sugieren etiología bacteriana y, por lo tanto, la necesidad de tratamiento antibiótico. Entre los casos de etiología bacteriana, los agentes infecciosos más comunes son estreptococos del grupo A y bacterias de los géneros *Fusobacterium* y *Arcanobacterium*. Se ha de obtener hisopado faríngeo (prueba rápida o cultivo, donde esté disponible) para confirmar el diagnóstico etiológico.

Primera opción: amoxicilina 1 g/vo c/12 h por 7 d **o** cefadroxilo 500 mg c/12 h por 7 d.

Otras opciones: penicilina G benzatina 1,2 millones de UI/im (dosis única). Alergia a betalactámicos, claritromicina 500 mg/vo c/12 h por 7 d **o** azitromicina 500 mg/vo c/24 h el primer día, seguidos de 500 mg/vo por 4 días más. En varios países de la Región se ha informado resistencia de estreptococos del grupo A a macrólidos, que puede ser causa de fracaso del tratamiento. No indicar quinolonas, tetraciclinas ni trimetoprima/sulfametoxazol. En casos de faringitis recurrente, amoxicilina/clavulanato 875/125 mg/vo c/12 h por 10 d.

6.4 Difteria

Debido al descenso de la cobertura de la vacunación, se han detectado brotes de difteria en algunos países de la Región, como Haití y Venezuela. Debe sospecharse la posibilidad de difteria en casos de faringitis febril con evolución a membranas ulcerativas sangrantes.

Primera opción: penicilina cristalina 50 000 UI/kg/iv/d por 5 d, seguidas de penicilina V 50 mg/kg/vo/d por 14 d y antitoxina diftérica 20 000 a 40 000 UI para enfermedad faríngea o laríngea de < 48 h de duración; 40 000 a 60 000 UI en caso de enfermedad nasofaríngea y 80 000 a 120 000 UI en caso de enfermedad de ≥ 3 d de duración o hinchazón difusa del cuello.

Otras opciones: azitromicina 500 mg/vo por 14 d **o** claritromicina 250 mg/vo c/12 h por 14 d.

Profilaxis de contactos: solo se aplica a adultos no vacunados o con vacunación incompleta: 1,2 millones de UI/im, dosis única.

6.5 Sinusitis aguda no complicada

En su mayoría, los casos son de etiología viral o alérgica y no requieren antibióticos. La presencia de fiebre, dolor, secreción nasal purulenta y la duración de síntomas

6.5 Sinusitis aguda no complicada (cont.)

por más de 10 días sugieren etiología bacteriana. En esos casos, los agentes causales más frecuentes son *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. El tratamiento con corticoides inhalados (mometasona) alivia los síntomas.
Si se presenta sinusitis aguda relacionada con infección odontógena, iniciar tratamiento de infección odontógena complicada (véase la sección 6.6).
Primera opción: amoxicilina/clavulanato 875/125 mg/vo c/12 h por 5 a 7 d.
Otras opciones: alergia a betalactámicos, uso de antibióticos en los últimos 3 meses o paciente que no responde al tratamiento en 72 h, levofloxacina 750 mg/vo c/24 h **o** doxiciclina 100 mg/vo c/12 h por 5 a 7 d.

6.6 Infecciones odontógenas[1]

Etiología: infección polimicrobiana y mixta.
Infección odontógena no complicada: amoxicilina/clavulanato 875/125 mg/vo c/12 h o 500/125 mg/vo c/8 h **o** amoxicilina/sulbactam 500/500 mg/vo c/8 o 12 h **o** clindamicina 600 mg/vo c/8 h por un mínimo de 7 d o según evolución clínica. El drenaje del foco infeccioso es parte esencial del tratamiento.
Infección odontógena complicada: infección del espacio parafaríngeo, ampicilina/sulbactam 1,5-3 g/iv c/6 h **o** penicilina G 4 millones de UI/iv c/4 h **+** metronidazol 500 mg/iv c/8 h por un mínimo de 7 d y luego, según evolución clínica. Pacientes con inmunosupresión, piperacilina/tazobactam 4,5 g/iv c/6 h por un mínimo de 7 d y luego, según evolución clínica.
Vigilar estrechamente las vías respiratorias. El drenaje del foco infeccioso es parte esencial del tratamiento.

[1] La infección odontógena abarca infección de la pulpa dental (pulpitis o endodoncitis), absceso apical o periapical, infección de la encía que cubre parcialmente un diente (pericoronitis), absceso gingival o periodontal, infección alrededor de un implante y osteítis del hueso alveolar.

6.7 Faringoamigdalitis complicada

Etiología más frecuente: estreptococos del grupo A y anaerobios. Ante dificultades para deglutir, administrar tratamiento intravenoso y ante compromiso de las vías respiratorias, indicar corticoides. El drenaje quirúrgico del absceso es imprescindible. En pacientes jóvenes sanos con faringitis prolongada seguida de síntomas de septicemia, neumonía o dolor atípico en el cuello lateral, debe sospecharse síndrome de Lemierre, que se manifiesta como tromboflebitis séptica de la vena yugular interna, con crecimiento de bacterias anaerobias en el hemocultivo.

6.7 Faringoamigdalitis complicada (cont.)

Primera opción: ampicilina/sulbactam 1,5-3 g/iv c/6 h; en pacientes con inmunosupresión, piperacilina/tazobactam 4,5 g/iv c/6 h, ambos por 10 d.
Otras opciones: clindamicina 600 mg/iv c/6 h por 10 d.
Angina de Vincent: infección polimicrobiana por varias especies de microorganismos anaerobios. Se presenta como úlcera amigdalina con membrana grisácea y halitosis.
Primera opción: ampicilina/sulbactam 1,5-3 g/iv c/6 h **o** amoxicilina/clavulanato 1000/200 mg/iv c/8 h por 7 d.
Otras opciones: clindamicina 600 mg/iv c/6 h por 7 d.

6.8 Bronquitis aguda

La mayoría de los casos no necesita tratamiento antibiótico, sino sintomático. Los agentes virales causan 90% de los casos (véase el capítulo 16, sección 16.5). Esta es una de las mayores causas de uso inapropiado de antibióticos, los que además tienen efectos secundarios. En presencia de tos por más de dos semanas en paciente sintomático respiratorio, realizar prueba de tuberculosis.

6.9 Tos ferina

A pesar de la vacunación, se ha detectado un aumento importante de la incidencia de tos ferina (coqueluche, tos convulsiva) en la Región de las Américas, que afecta a todos los grupos de edad, aunque con predominio entre los jóvenes. Los signos que sugieren tos ferina son tos de más de dos semanas de duración, con episodios rápidos de espasmo y sibilancia.
Tratamiento: claritromicina 500 mg/vo c/12 h **o** azitromicina 500 mg/vo c/24 h, ambos por 7 d. Embarazadas: solo usar eritromicina 500 mg/vo c/6 h por 7 d.
Profilaxis: se recomienda vacunar a menores de 6 meses de edad y embarazadas a partir de la 20ª semana de gestación (capítulo 19).

6.10 Exacerbación aguda de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

Hasta 50% de los casos son de etiología viral y no requieren tratamiento con antibióticos. Este solo está indicado para pacientes con agudización de los síntomas (disnea, tos o producción de esputo) por encima del estado basal. En presencia de fiebre o baja saturación de oxígeno, es importante obtener radiografía de tórax.

6.10 Exacerbación aguda de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (cont.)

Paciente ambulatorio: realizar estratificación del riesgo[1]

a) Sin criterios de enfermedad grave, no requiere tratamiento antibiótico. Indicar al paciente que consulte si empeora.
b) Con dos o tres criterios de enfermedad grave, infección moderada o grave:
   b.1 Sin factores de riesgo de infección por cepas de *P. aeruginosa*[2]
   Primera opción: amoxicilina/clavulánico 875/125 mg/vo c/12 h por 5 a 7 d, según evolución clínica.
   Otras opciones: azitromicina 500 mg/vo iniciales, seguidos de 500 mg/vo c/24 h por 3 d, **o** claritromicina 500 mg/vo c/12 h por 5 d **o** doxiciclina 100 mg/vo c/12 h por 7 d.
   b.2 Con factores de riesgo de infección por cepas de *Pseudomonas aeruginosa*[2]
   Primera opción: cultivo de esputo; iniciar tratamiento empírico con ciprofloxacina 750 mg/vo c/12 h por 7 d; ajustar según el resultado.

Paciente hospitalizado:

a) Sin factores de riesgo de infección por *P. aeruginosa:*[2] amoxicilina/clavulanato 875/125 mg/vo c/12 h por 5 a 7 d **o** moxifloxacina[2] 400 mg/vo c/24 h **o** levofloxacina 750 mg/vo c/24 h por 7 d, mínimo, o según evolución clínica.
b) Con factores de riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa,*[2] cultivo de esputo e iniciar administración de piperacilina/tazobactam 4,5 g/iv c/6 h **o** cefepima 2 g iv c/8 h por 7 d.

Prevención y profilaxis de las infecciones respiratorias en pacientes con EPOC

Administrar vacunas antineumocócica, contra los virus de la influenza, COVID-19 y virus respiratorio sincitial (VRS) (véase el cuadro 19.1 en el capítulo 19). Eliminar las causas que contribuyen a la EPOC, tales como el tabaquismo. A la fecha, no se ha demostrado el beneficio de lisados bacterianos orales en pacientes con EPOC.

[1] Enfermedad grave: enfermedad concomitante, especialmente cardíaca, volumen de espiración forzada en 1 segundo (VEF1S) < 50%, > 65 años de edad y más de dos exacerbaciones al año, uso de antibióticos en los últimos 3 meses.

[2] Siempre habrá que confirmar la presencia de cepas de *P. aeruginosa*; no dar tratamiento empírico salvo antecedentes de aislamiento de esa bacteria, presencia de bronquiectasia, hospitalización o uso de antibióticos en los últimos tres meses, tratamiento esteroide sistémico o tratamiento antibiótico frecuente en el último año.

6.11 Neumonía

Es de evolución aguda y los síntomas más frecuentes son fiebre, escalofríos, tos seca o productiva, taquipnea, dolor torácico y signos a la auscultación pulmonar. El diagnóstico es clínico y radiológico. Habrá que recurrir a exámenes microbiológicos según la gravedad del paciente y el lugar de atención (hospital, ambulatoria). Para paciente hospitalizado, se recomienda realizar siempre cultivo de esputo y sangre. En todos los casos habrá que considerar tuberculosis, particularmente en pacientes con inmunosupresión (VIH, diabetes, enfermedad renal crónica) y cuando no haya respuesta al tratamiento.

Neumonía adquirida en la comunidad

Los casos de neumonía pueden ser causados concomitantemente por bacterias y virus (SARS-CoV-2, influenza, parainfluenza, rinovirus y VRS) en alrededor de 20% de los casos. Para neumonía de etiología viral, véase el capítulo 16, sección 16.5.
Etiología más frecuente: *S. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae, H. influenzae*, *Legionella pneumoniae*, *S. aureus*, bacilos gramnegativos, anaerobios y virus respiratorios, incluidos los de la influenza. Ha habido un aumento de la incidencia de casos por cepas de *S. aureus*.
Solicitar antígenos de *S. pneumoniae* y de *Legionella* en orina. Si uno de ellos da resultado positivo, se debe suspender el antibiótico que no corresponda. Ofrecer la prueba de VIH a todo paciente hospitalizado por neumonía.
Criterios de gravedad: confusión, urea ≥ 20 mg/dl, frecuencia respiratoria > 30/min, presión sistólica < 90 mm Hg o diastólica < 60 mmHg y edad ≥ 65 años (CURB-65). Otros criterios de gravedad o factores de riesgo: saturación de oxígeno < 92% y comorbilidad. La escala CURB-65 ayuda a definir criterios de gravedad y necesidad de hospitalización.
Sin criterio de gravedad, tratar ambulatoriamente; no requiere estudios microbiológicos.
Primera opción: amoxicilina 1 g/vo c/8 h por 5 d. Alergia a penicilina, azitromicina 500 mg/vo c/24 h por 5 d **o** claritromicina 500 mg/vo c/12 h por 5 d **o** doxiciclina 100 mg/vo c/12 h por 7 d.
En presencia de criterio de hospitalización no crítico, determinar agente etiológico.
Primera opción: amoxicilina/clavulanato 1,2 g/iv c/8 h **o** amoxicilina/sulbactam 1,5 g/iv c/8 h **o** ampicilina/sulbactam 1,5 g/iv c/6 h **o** ceftriaxona 1 g/iv c/24 h, todos por 5 a 7 d; valorar cambio a tratamiento oral.
Otras opciones: intolerancia a amoxicilina/clavulanato o alergia a betalactámicos, levofloxacina 750 mg/vo por 5 d.
En presencia de criterios de gravedad, hospitalización en área crítica, determinar agente etiológico.
Primera opción: amoxicilina/clavulanato 1,2 g/iv c/8 h **o** amoxicilina/sulbactam 1,5 g/iv c/8 h **o** ampicilina/sulbactam 1,5 g/iv c/6 h **o** ceftriaxona 2 g/iv c/24 h por 7 d, todas **+** azitromicina 500 mg/iv c/24 h por 5 d.

Otras opciones: alergia a betalactámicos, levofloxacina 750 mg/iv por 7 d **o** moxifloxacina 400 mg/iv c/24 h por 7 d.

Sospecha de infección por cepas de *P. aeruginosa* u otros bacilos gramnegativos (por ejemplo, pacientes con EPOC grave, VIH, bronquiectasia o en tratamiento con dosis altas de esteroides [prednisona 20 mg/d, por un mínimo 4 d, inmunomoduladores]):

Primera opción: cefepima 2 g/iv c/8 h **o** piperacilina/tazobactam 4,5 g/iv c/6 h **o** meropenem 1 g/iv c/8 h, todos **+** azitromicina 500 mg/iv c/24 h por 5 d.

Otras opciones: levofloxacina 750 mg/iv o vo c/24 h **o** ciprofloxacina 400 mg/iv c/8 h por 14 d **o** ceftazidima 2 g/iv c/8 h **o** imipenem 500 mg/iv c/6 h por 10 a 14 d. Tratamiento definitivo, según el antibiograma.

Sospecha de infección por cepas de *Legionella*: administrar macrólidos (azitromicina **o** claritromicina) **o** quinolonas (levofloxacina **o** moxifloxacina) por 10 a 14 d.

Pacientes con enfermedad avanzada por VIH o uso prolongado de esteroides: considerar posibilidad de diagnóstico de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* u otros agentes patógenos oportunistas.

Sospecha de neumonía por *S. aureus*: paciente con antecedente reciente de influenza, varicela o sarampión, lesiones cutáneas, usuario de drogas intravenosas o presencia de neumatoceles, buscar otro foco primario o secundario. Investigar colonización nasal por cepas de *S. aureus*.

Primera opción: cefazolina 2 g/iv c/6 u 8 h **u** oxacilina **o** cloxacilina 2 g/iv c/4 h por 14 d.

Otras opciones: en zonas de alta incidencia de SARM comunitario o pacientes alérgicos a betalactámicos, linezolid 600 mg/vo o iv c/12 h **o** vancomicina 15-20 mg/kg/iv c/12 h **o** trimetoprima/sulfametoxazol 10 mg/kg/d (de trimetoprima) en tres dosis diarias por 14 d.

Multirresistencia: la resistencia de los agentes patógenos respiratorios a los macrólidos es alta en la Región (alrededor de 25% a 30% para aislados de *S. pneumoniae*). Por lo tanto, el uso de macrólidos en monoterapia solo se recomienda en casos excepcionales, ya que puede aumentar la morbimortalidad. El riesgo de resistencia está determinado por el uso previo de antimicrobianos, alcoholismo, hospitalización en los últimos tres meses, inmunosupresión, contacto con niños en guarderías infantiles, residencia en zonas con alto grado de resistencia, bronquiectasia, exposición a los servicios de salud o diálisis.

Criterios para pasar a antibióticos orales: mejoría clínica, estabilidad hemodinámica, capacidad de tomar medicamentos orales, mínimo de 24 horas afebril y mejoría del estado respiratorio y la leucocitosis.

Neumonía por aspiración

Amoxicilina/clavulanato 1,2 g/iv c/8 h **o** amoxicilina/sulbactam 1,5 g/iv c/8 h **o** ampicilina/sulbactam 1,5 g/iv c/6 h **o** clindamicina 600 mg/iv c/6 h **o** piperacilina/tazobactam 4,5 g/iv c/6 h por 7 a 10 d.

Profilaxis: las personas con factores de riesgo deben recibir el esquema de vacunación antineumocócica y, anualmente, la vacuna contra el virus de la influenza (capítulo 19). La disponibilidad de estas vacunas varía según el país.

Factores de riesgo: edad ≥ 65 años, tabaquismo, EPOC, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, sida, malignidad e insuficiencia cardíaca.

Neumonía nosocomial

La neumonía nosocomial se caracteriza por fiebre o hipotermia, leucocitosis o leucopenia, aumento de secreciones e infiltrado pulmonar radiológico nuevo o que aumenta en paciente con al menos 48 horas de hospitalización.

Etiología según tipo de paciente

Paciente con neumonía de aparición temprana, asociada o no a ventilación mecánica (hasta el 4.º día de hospitalización), microorganismos generalmente de origen comunitario: *Staphylococcus aureus*, bacilos gramnegativos, bacterias anaerobias, *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* y virus respiratorios.

Paciente con neumonía de aparición tardía, asociada o no a ventilación mecánica (≥ 5 días de hospitalización): microorganismos asociados al entorno ecológico hospitalario, cuyo tratamiento se ajustará a los patrones de sensibilidad del sitio, como en el caso de *S. aureus* resistente a meticilina, bacilos gramnegativos, *P. aeruginosa*, cepas productoras de BLEE, bacilos gramnegativos productores de carbapenemasas, *Acinetobacter* sp. y otros bacilos gramnegativos multirresistentes.

Tratamiento

Duración. En general, 7 d; extender en casos de infección por cepas de *Acinetobacter* o *P. aeruginosa* u otros bacilos gramnegativos multirresistentes.

Multirresistencia. El riesgo de multirresistencia está determinado por la administración de antibióticos de amplio espectro por más de 7 días en el mes anterior, hospitalización actual de más de 7 días de duración, bronquiectasia demostrada, ventilación mecánica reciente de más de 2 días de duración e inmunosupresión grave (trasplante, oncohematológica, quimioterapia activa, uso de corticoides [> 15 mg/d] por más de 3 semanas, residencia en hogar de ancianos u otra institución y diálisis crónica).

Tratamiento. Es necesario conocer la epidemiología local del agente patógeno y su resistencia a los antimicrobianos y tomar cultivo del esputo o aspirado traqueal. Tan pronto se obtenga información sobre la sensibilidad del agente causal a los antimicrobianos, deberá ajustarse el tratamiento y administrarse un fármaco más

específico. Por ejemplo, en casos de alta frecuencia de BLEE, utilizar carbapenemes, y en sitios con alta frecuencia de carbapenemasas, buscar otras opciones. Si la epidemiología local se desconoce, se sugiere utilizar un carbapenem más amikacina, por ej., meropenem 2 g iv c/8 h y amikacina 30 mg/kg/iv (dosis de carga), seguidos de 15 mg/kg/d, hasta obtener resultados microbiológicos.

Para cubrir SARM, añadir vancomicina 20-30 mg/kg (dosis de carga) y continuar con 15 mg/kg c/12 h (objetivo nivel predosis 15-20 µg/ml o AUC/CIM ≥ 450) **o** linezolid 600 mg/vo o iv c/12 h (no se recomiendan la daptomicina, la telavancina ni la rifampicina).

Considerar la administración de nuevas opciones terapéuticas: ceftazidima/avibactam, ceftolozano/tazobactam, imipenem/relebactam, meropenem/vaborbactam, aztreonam (asociado a ceftazidima/avibactam para metalobeta-lactamasas), aztreonam/avibactam), cefiderocol **o** combinación de antiguas opciones, como colistina, tigeciclina **o** fosfomicina iv.

6.12 Diarrea aguda

Etiología: la gran mayoría de los casos de diarrea aguda del adulto son autolimitados y solo requieren la administración de sales de rehidratación oral, ya que la rehidratación rápida y la alimentación adecuada del paciente son lo más importante del tratamiento.

Las indicaciones de tratamiento antibiótico solo se aplican a diarrea invasiva (en presencia de pujo, tenesmo, sangre y leucocitos en las heces) por cepas de *Shigella* o *Vibrio cholerae*, *Clostridioides difficile*, diarrea del viajero o diarrea por *Salmonella* en pacientes con inmunocompromiso.

Contraindicación de antimicrobianos: pacientes con infección por *Escherichia coli* O:157 o *E. coli* productora de toxina Shiga.

Diarrea invasiva[1] **por *Shigella***

Reservar el tratamiento antimicrobiano para infecciones graves **o** pacientes con inmunocompromiso.

Primera opción: ciprofloxacina 500 mg/vo c/12 h por 3 d.

Otras opciones: azitromicina 500 mg/vo c/24 h por 3 d **o** ceftriaxona 1 g/im o iv, 1 dosis diaria por 3 d. Ambas opciones pueden administrarse a mujeres embarazadas.

El tratamiento empírico con trimetoprima/sulfametoxazol, ampicilina o tetraciclina ya no se recomienda en la Región de las Américas, dadas las altas tasas de resistencia informadas.

Asimismo, los aminoglucósidos o cefalosporinas orales de primera y segunda generación no tienen actividad contra las cepas de *Shigella*.

[1] En caso de diarrea profusa, como agua de arroz, sin moco ni sangre, pensar en *Vibrio cholerae*, que persiste en la Región de las Américas (Haití y República Dominicana).

Diarrea por *Salmonella* (no Typhi)

No requiere tratamiento, ya que es mayormente autolimitada. Tratar a pacientes con inmunosupresión, portadores de prótesis intravasculares o cardíacas o con hemoglobinopatía y en casos de brotes de intoxicación alimentaria.

Primera opción: ciprofloxacina 500 mg/vo c/12 h por 5 d.

Otras opciones: azitromicina 500 mg una vez al día **o** trimetoprima/sulfametoxazol 160/800 mg/vo c/12 h, ambos por 7 d. En casos de inmunosupresión, tratar por 14 d. Ante intolerancia a la vía oral, fluoroquinolona intravenosa **o** ceftriaxona. Pacientes inmunocompetentes con infección grave, sin bacteriemia, tratar por 3 a 7 d.

En casos de bacteriemia o paciente con inmunosupresión (CD4 < 200; pacientes con trasplante), 14 o más días de tratamiento.

La selección del antibiótico depende de la sensibilidad local.

Diarrea por *Campylobacter* spp.

Por lo general, la diarrea de esta etiología es autolimitada. De lo contrario, en pacientes con compromiso inmunitario o con diarrea sanguinolenta o más de ocho deposiciones diarias:

Primera opción: cuadro leve a moderado, azitromicina 1 g/vo dosis única; cuadro grave, azitromicina 500 mg/vo o iv c/24 h por 3 d.

Otras opciones: doxiciclina 100 mg/vo c/12 h por 5 d **o** ciprofloxacina 500 mg/vo c/12 h por 5 d.

6

Diarrea del viajero

La mejor protección se obtiene siguiendo estrictamente las medidas higiénicas elementales (lavado de las manos antes de las comidas) y evitando la ingestión de alimentos y bebidas con riesgo de contaminación. Tomar en consideración los lugares visitados en viajes recientes y la posibilidad de resistencia a los antibióticos comunes.

Primera opción: ciprofloxacina 500 mg/vo c/12 h por 3 d **o** levofloxacina 500 mg/vo por 3 d.

Otras opciones: azitromicina 1 g, dosis única.

Cólera

Primera opción: hidratación oral adecuada **+** doxiciclina 300 mg/vo, dosis única.

Otras opciones: ciprofloxacina 1 g/vo **o** azitromicina 1 g/vo, ambos en dosis única. De ser posible, considerar el perfil de resistencia de la cepa circulante donde se contrajo la infección. En casos de cólera por *V. cholerae* toxigénico circulante en Haití, se obtuvo sensibilidad disminuida a ciprofloxacina.

Embarazadas

Primera opción: azitromicina 1 g/vo, dosis única.

Otras opciones: eritromicina 500 mg/vo c/6 h por 3 d.

Diarrea asociada a antibióticos por toxina de *Clostridioides difficile* (antes *Clostridium difficile*)

A continuación, en el cuadro 6.1, se presenta la definición, los datos clínicos y el tratamiento de la diarrea asociada a *C. difficile*.

Cuadro 6.1 Definición, datos clínicos y tratamiento de la diarrea asociada a *Clostridioides difficile*

Definición y datos clínicos	Tratamiento recomendado[a]
Episodio inicial no grave Tres a cinco deposiciones no formadas, sin fiebre, molestia o dolor abdominal, recuento de leucocitos < 15 000 cél/ml y creatinina < 1,5 mg/dl.	De ser posible, suspender los antibióticos causales; hidratar y controlar el estado clínico. No se recomienda tratamiento antibiótico para portadores. Metronidazol 500 mg/vo c/8 h por 10 d **o** vancomicina[b] 125 mg/vo c/6 h por 10 d **o** fidaxomicina 200 mg/vo c/12 h por 10 d.
Episodio inicial grave[c] Diarrea grave, con o sin sangre, dolor abdominal moderado, náusea con vómito ocasional, recuento de leucocitos > 15 000/mm^3 y creatinina >1,5 mg/dl.	Considerar hospitalización y suspender el antibiótico predisponente; hidratar y controlar el estado clínico y administrar vancomicina[b] 125 mg/vo c/6 h por 10 d **o** fidaxomicina 200 mg/vo c/12 h por 10 d.
Episodio inicial fulminante[c] Megacolon tóxico, íleo, peritonitis, distrés respiratorio, compromiso hemodinámico (hipotensión o choque)	Vancomicina 500 mg/vo o por sonda nasogástrica c/6 h **+** metronidazol 500 mg/iv c/8 h. En caso de íleo, considerar agregar instilación rectal de vancomicina. Consulta quirúrgica para colectomía parcial o ileostomía de derivación.
Primera recurrencia	a) Si se administró metronidazol en el episodio inicial, vancomicina 125 mg/vo c/6 h por 10 d. b) Si se usó un régimen estándar en el episodio inicial, régimen pulsado con vancomicina:[b] · 125 mg/vo c/6 h por 10-14 d; seguidos de · 125 mg/vo c/12 h por 7 d; seguidos de · 125 mg/vo c/24 h por 7 d; seguidos de · 125 mg/vo c/2 a 3 d por 2 a 8 semanas. c) Si se usó vancomicina en el episodio inicial, fidaxomicina 200 mg/vo c/12 h por 10 d.

Cuadro 6.1 Definición, datos clínicos y tratamiento de la diarrea asociada a *Clostridioides difficile* (cont.)

Definición y datos clínicos	Tratamiento recomendado[a]
Dos o más recurrencias	Vancomicina en un régimen pulsado y de dosis decrecientes (véase primera recurrencia letra b, anterior) **o** vancomicina[b] 125 mg/vo c/6 h por 10 d, seguidos de rifaximina 400 mg/vo c/8 h por 20 d **o** fidaxomicina 200 mg/vo c/12 h por 10 d **o** trasplante de microbiota fecal.

[a] Todos los estudios aleatorios comparan cursos de tratamiento de 10 días, pero algunos pacientes (particularmente aquellos tratados con metronidazol) podrían demorarse en responder al tratamiento; considerar extenderlo a 14 días.

[b] De no disponerse de la presentación oral de vancomicina, la preparación de polvo de vancomicina iv para administración oral es como sigue:
- Reconstituir un vial de vancomicina de 500 mg con 10 ml de agua para inyección.
- Una vez reconstituida, documentar fecha y hora en el vial.
- Sacar 2,5 ml (125 mg) de la fórmula reconstituida en el vial y mezclar con 30 ml de agua estéril (también se puede usar mezclándola con fruta molida para mejorar el sabor).
- Administrar la dosis al paciente.
- Guardar el resto de la fórmula reconstituida en refrigerador; desechar de manera segura. Un vial de vancomicina de 500 mg es suficiente para un día de tratamiento (125 mg, 4 veces al día).

[c] Los criterios para definir infección grave o fulminante por *C. difficile* se basan en la opinión de expertos. Podrían ser modificados en un futuro tras la publicación de puntuaciones de gravedad validadas para pacientes con infección por *C. difficile*.

6.13 Infecciones del tracto urinario

En gran parte del mundo, las bacterias causantes de infecciones urinarias han desarrollado resistencia a los antibióticos de uso común. Según la información remitida por los países de la Región de las Américas a la OPS, los aislamientos de *Escherichia coli* de infección urinaria adquirida en la comunidad durante el 2020 se caracterizaron por resistencia acumulada a fluoroquinolonas de 49,5%, en promedio (entre 13% y 86%), y a trimetoprima/sulfametoxazol, 52,8%, en promedio (entre 13% y 81%). Se observó gran variación en los porcentajes de resistencia por sexo y edad, así como entre los distintos países que fueron parte del análisis. La presencia de BLEE ha sido un problema creciente en las últimas décadas y complica el tratamiento de las infecciones por cepas resistentes a los antibióticos comúnmente administrados para infecciones urinarias. Al momento de elegir el tratamiento, habrá de tomarse en cuenta la resistencia a los antibióticos en el ámbito local.

Infección urinaria

Bacteriuria asintomática: > 10^5 UFC (unidades formadoras de colonias)/ml con o sin piuria, en ausencia de síntomas:

- No requiere tratamiento, excepto en pacientes embarazadas, pacientes que serán sometidos a procedimientos urológicos invasivos o trasplante renal (en los primeros 3 meses postrasplante).
- Las embarazadas y pacientes que serán sometidos a procedimientos urológicos invasivos o trasplante renal deben tratarse según el resultado de los cultivos y la sensibilidad a los antimicrobianos.
- La bacteriuria asintomática no debe tratarse con antibióticos en casos de diabetes, adultos mayores, mujeres no embarazadas, personas con lesiones medulares o catéteres uretrales.
- No se recomienda realizar cultivos en casos asintomáticos ni como control de tratamiento.

Cistitis

Es una infección urinaria baja confinada a la vejiga. Los síntomas típicos son la disuria, frecuencia, urgencia, dolor pelviano. No requiere análisis ni cultivo de orina.

Primera opción: nitrofurantoína 100 mg/vo c/8 h por 5 d **o** fosfomicina (trometamina) 3 g/vo dosis única en mujeres; hombres, 3 g/vo c/48 h, 1 a 3 dosis.

Otras opciones: cefalosporinas orales (por ejemplo, cefalexina 500 mg/vo c/12 h, cefadroxilo 2 g/vo dosis única, cefuroxima 500 mg/vo c/12 h, cefixima 400 mg/vo c/24 h en una dosis o fraccionados c/12 h), todos por 5 d.

- Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg/vo c/12 h por 5 d **o**, solo en caso de contraindicación a los fármacos anteriores, ciprofloxacina 500 mg/vo c/12 h por 3 d.

Pielonefritis o infección urinaria alta

En todos los casos se requiere cultivo de orina y sangre.

Pacientes con bajo riesgo de infección por bacterias multirresistentes (sin tratamiento antibiótico anterior ni contacto con el sistema de salud ni catéter vesical permanente y sin historia de anomalías anatómicas ni funcionales del tracto urinario).

Primera opción: si la prevalencia de BLEE en aislados de *E. coli* en la comunidad es < 20%, ceftriaxona 2 g/iv o im c/24 h; si es ≥ 20%, amikacina 1 g/iv c/24 h.[1]

Otras opciones: ertapenem 1 g iv c/d por 7 d.[1]

Ante riesgo de infección por cepas de *P. aeruginosa* multirresistentes:

Primera opción: amikacina 1 g/iv c/24 h **o** meropenem 1 g/iv c/8 h.[1]

Otras opciones: piperacilina/tazobactam 4,5 g /iv c/6 h.

[1] Ajustar el tratamiento según antibiograma y completar por un mínimo de 7 d. Pasar a vía oral en caso de paciente clínicamente estable que tolera esa forma de administración (sin vómitos y con función intestinal adecuada).

6.13 Infecciones del tracto urinario (cont.)

Cistitis y pielonefritis en embarazadas

El tratamiento debe indicarse con base en el resultado del cultivo de orina. Es frecuente la infección por bacilos gramnegativos y por cepas de *Staphylococcus saprophyticus*. Los tratamientos cortos son preferibles.

Cistitis: cefalexina 500 mg/vo c/12 h por 5 d **o** cefadroxilo 500 mg/vo c/12 h **o** nitrofurantoína 100 mg/vo c/8 h por 7 d (no dar durante el primer trimestre de embarazo) **o** fosfomicina 3 g/vo, dosis única.

Pielonefritis: durante el embarazo, esta infección puede progresar rápidamente y poner en riesgo la vida de la madre y el feto. Se recomienda hospitalización para administrar el antibiótico por vía intravenosa.

Primera opción: si la prevalencia de BLEE en cepas de *E. coli* en la comunidad es < 20%, ceftriaxona 2 g/iv o im c/24 h **o** cefotaxima 1 g/iv c/8 h; si esa prevalencia es ≥ 20%, ertapenem 1 g/iv c/24 h por 7 d.

Otras opciones: alergia a betalactámicos, amikacina 1 g/iv c/24 h **o** aztreonam 0,5-1 g/iv c/8 a 12 h. Con aminoglucósidos, considerar los efectos teratógenos potenciales en el primer trimestre de embarazo.

6.14 Infección de piel y partes blandas

Infecciones purulentas de piel y partes blandas

Infección leve: incisión y drenaje.

Infección moderada: pacientes con infección purulenta con signos sistémicos de infección.

Infección grave: pacientes en los que ha fracasado el tratamiento de incisión y drenaje más antibióticos orales o aquellos con signos sistémicos de infección, como temperatura > 38 °C, taquicardia (frecuencia cardíaca > 90 latidos/min), taquipnea (frecuencia respiratoria > 24 respiraciones/min) o recuento anormal de glóbulos blancos (> 12 000 o < 4000 células/µl) o pacientes con inmunocompromiso.

Infecciones no purulentas de piel y partes blandas

Infección leve: celulitis/erisipela típicas sin foco de purulencia.

Infección moderada: celulitis/erisipela típicas con signos sistémicos de infección.

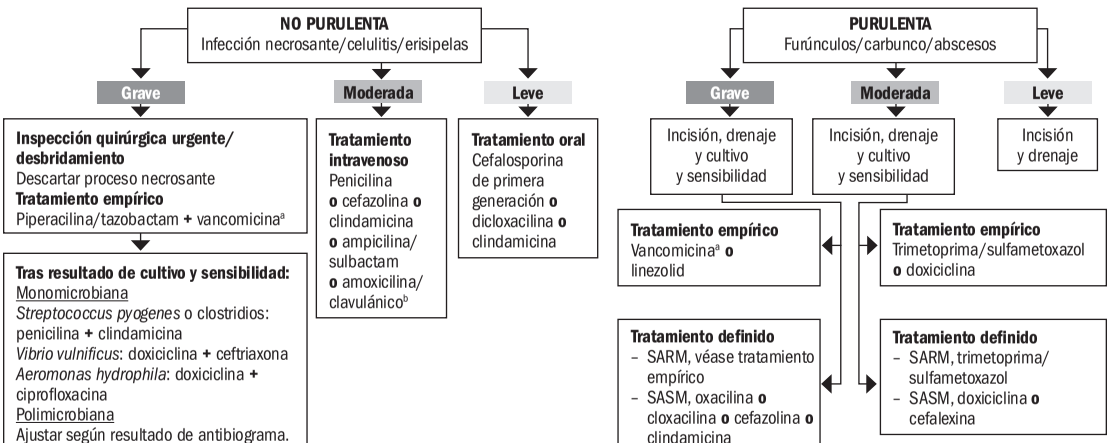
Infección grave: pacientes en los que ha fracasado el tratamiento con antibióticos por vía oral o aquellos con signos sistémicos de infección (como se definió anteriormente bajo infecciones purulentas) o pacientes con inmunocompromiso o con signos clínicos de infección más profunda, como ampollas, desprendimientos de la piel, hipotensión o evidencia de disfunción orgánica.

Los principales microorganismos causantes de infección cutánea son *S. aureus*, incluidas las cepas resistentes a meticilina de la comunidad (SARM-C) y *Streptococcus* spp. Las muestras deben ser de tejidos u obtenidas mediante punción.

El tratamiento de estas infecciones se presenta en el diagrama 6.1 y el cuadro 6.2.

6.14 Infección de piel y partes blandas (cont.)

Diagrama 6.1 Manejo de la infección de piel y partes blandas



SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina.

[a] Solo si la prevalencia de SARM en la comunidad es < 20%.

[b] En caso de SARM, considerar doxiciclina **o** trimetoprima/sulfametoxazol.

Fuente: modificado de Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America, Clinical Infectious Diseases. 2014;59(2):e10–e52.

Cuadro 6.2 Tratamiento antimicrobiano de infección de piel y partes blandas

Infección de piel y partes blandas por cepas de *Staphylococcus aureus*		
Antimicrobiano	**Dosis**	**Observaciones**
Oxacilina/ cloxacilina	1-2 g/iv c/4 a 6 h	Antibiótico parenteral de elección.
Cefazolina	1 g/iv c/8 h	De elección para pacientes alérgicos a penicilina, excepto aquellos con reacciones de hipersensibilidad inmediatas.
Clindamicina	600 mg/iv c/8 h **o** 300-450 mg/vo c/6 h	Potencial de resistencia cruzada emergente en cepas resistentes a eritromicina; resistencia inducible en cepas de *S. aureus* sensible a meticilina.
Dicloxacilina/ flucloxacilina	500 mg/vo c/6 h	Medicamento oral preferido contra cepas sensibles a meticilina en adultos.
Cefalexina	500 mg/vo c/6 h	Para pacientes alérgicos a penicilina, excepto aquellos con reacciones de hipersensibilidad inmediatas.
Cefadroxilo	500 mg/vo c/12 h	
Doxiciclina	100 mg/vo c/12 h	
Trimetoprima/ sulfametoxazol	1 a 2 tabletas (concentración doble) 160 mg de TMP/800 mg de SMX/vo c/12 h	
Vancomicina	30 mg/kg/iv fraccionados en dos dosis diarias	Para pacientes alérgicos a penicilina; medicamento parenteral preferido para tratamiento de infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina.
Linezolid	600 mg/iv o vo c/12 h	Sin resistencia cruzada con otras clases del antibiótico.

Impétigo y ectima

El impétigo, ampolloso y no ampolloso (o costroso), se puede tratar con antimicrobianos orales o tópicos, pero se recomienda tratamiento oral para pacientes con lesiones numerosas o en caso de brotes que afecten a varias personas, ya que ayuda a disminuir la transmisión de la infección. El tratamiento para el ectima debe ser un antimicrobiano oral.

Tratamiento tópico: impétigo ampolloso y no ampolloso, lavar con agua jabonosa y aplicar ungüento de mupirocina (2%) **o** de retapamulina (1%) dos veces al día por 5 d.

Tratamiento oral: ectima e impétigo, 7 días de tratamiento con un agente eficaz contra cepas de *S. aureus*, a no ser que el cultivo haya detectado estreptococos solamente.

Primera opción: dicloxacilina **o** cloxacilina 500 mg/vo c/6 h **o** cefalexina 500 mg/vo c/6 h **o** amoxicilina/clavulanato 875/125 mg/vo c/12 h por 7 a 10 d o según evolución clínica.

Sospecha de SARM, doxiciclina 100 mg/vo c/12 h **o** clindamicina 600 mg/vo c/6 h **o** trimetoprima/sulfametoxazol 1 comprimido de concentración doble (160 mg de trimetoprima/800 mg de sulfametoxazol) vo c/12 h por 7 a 10 d.

Fascitis necrosante y síndrome de Fournier

El desbridamiento quirúrgico temprano y amplio es esencial para el tratamiento de estas afecciones. Debe obtenerse material para coloración de Gram y cultivo.

Primera opción: piperacilina/tazobactam 4,5 g/iv c/8 h **+** clindamicina 600 mg/iv c/8 h. Si la prevalencia local de SARM es > 20%, agregar vancomicina 1 g/iv c/12 h **o** linezolid 600 mg/iv c/12 h; duración, según evolución clínica. La clindamicina debe usarse por períodos limitados (no más de 5 días).

En caso de aislarse cepas de *Streptococcus pyogenes*, cambiar a penicilina G 4-5 millones de UI/iv c/4 a 6 h **+** clindamicina 600 mg/iv c/8 h; duración según evolución clínica.

Otras opciones: alergia a betalactámicos (anafilaxia o edema angioneurótico), vancomicina 1 g/iv c/12 h **o** linezolid 600 mg/iv c/12 h, ambos **+** ciprofloxacina 400 mg/iv c/12 h **o** levofloxacina 750 mg/vo c/24 h **+** metronidazol 500 mg/iv c/8 h **o** clindamicina 600 mg/iv c/8 h **o** monoterapia con tigeciclina 100 mg de carga y 50 mg/iv c/12 h; duración, según evolución clínica.

Ajustar el tratamiento según los resultado del cultivo y la sensibilidad del agente infeccioso a los antimicrobianos.

Pie diabético

La mayoría de las personas con diabetes puede tener úlceras colonizadas con bacterias. La decisión del tratamiento depende de los siguientes hallazgos: 1) presencia de al menos dos síntomas o signos clásicos de inflamación (eritema, calor, dolor o induración) o secreciones purulentas y 2) compromiso óseo (obtener imágenes radiológicas).

Clasificación y tratamiento

Infección leve: infección local que afecta solamente la piel y el tejido celular subcutáneo (sin afectar tejidos más profundos ni signos sistémicos, como los descritos a continuación); eritema de > 0,5 cm a ≤ 2 cm alrededor de la úlcera. Deben excluirse otras causas de respuesta inflamatoria de la piel, por ejemplo, traumatismo, gota, neuroosteoartropatía aguda de Charcot, fractura, trombosis, estasis venosa. Agentes causales: *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* spp. Dicloxacilina 500 mg/vo **o** cefalexina 500 mg/vo c/6 h **o** amoxicilina/clavulanato 875/125 mg/vo c/12 h. Duración según evolución clínica.

Ante la posibilidad de infección por SARM: doxiciclina 100 mg/vo c/12 h **o** trimetoprima/sulfametoxazol 1 tableta de concentración doble vo c/12 h **o** clindamicina 600 mg/iv c/8 h o 600 mg/vo c/6 h por 7 a 10 d.

Infección moderada: infección local con eritema > 2 cm o que afecta estructuras más profundas que los tejidos cutáneos y subcutáneos (por ejemplo, abscesos, fascitis) y sin signos de sepsis (según se describe más adelante). Agentes causales: *S. aureus* y *Streptococcus* spp., bacilos gramnegativos.

Tratamiento inicial vo: véase infección leve, en párrafos anteriores.

Tratamiento iv: piperacilina/tazobactam 4,5 g/iv c/6 h. Con sospecha de infección por cepas productoras de BLEE, carbapenemes (imipenem 500 mg/iv c/6 h **o** meropenem 1 g/iv c/8 h). En caso de sospecha de SARM, vancomicina 1 g/iv c/12 h **o** linezolid 600 mg/iv c/12 h, todos por 14 d.

Infección grave: infección local (según se describió anteriormente) con signos de sepsis.

Primera opción: vancomicina 15 mg/kg/iv c/12 h **+** piperacilina/tazobactam 4,5 g/iv c/6 h **o** vancomicina 15 mg/kg/iv c/12 h **+** cefepima 1 g/iv c/8 h **+** metronidazol 500 mg/iv o vo c/8 h **o** vancomicina 15 mg/kg/iv c/12 h **+** imipenem 0,5 g/iv c/6 h **o** meropenem 1 g/iv c/8 h.

Otras opciones: para sustituir vancomicina, linezolid 600 mg/iv o vo c/12 h. Alergia a betalactámicos, ciprofloxacina 400 mg/iv c/12 h **o** levofloxacina 750 mg/iv c/12 h **o** aztreonam 2 g/iv c/8 h, todos **+** metronidazol 1 g/iv dosis de carga, seguido de 500 mg/iv c/6 h o 1 g/iv c/12 h.

En todos los casos, evaluar insuficiencia vascular.

Osteomielitis

Se recomienda tratamiento guiado por cultivos tomados directamente de tejido óseo. **Desbridamiento quirúrgico temprano y amplio.** Los principales microorganismos causales de la infección inicial son *S. aureus* (incluidas las cepas SARM-C) y *Streptococcu*s spp. Los agentes causales más frecuentes de infección entre los pacientes que han tomado antibióticos o tienen enfermedad más grave son bacilos gramnegativos y anaerobios. Deben tomarse muestras profundas (aspiración/raspado).

Osteomielitis (cont.)

Duración del tratamiento: individualizada. En pacientes tratados por vía parenteral, pero sin osteomielitis, 2 a 4 semanas de tratamiento son suficientes. Si se observa osteomielitis del pie diabético, 6 a 8 semanas de antimicrobianos podrían ser suficientes, pero algunas pautas recomiendan hasta 3 meses, cuando la osteomielitis del pie diabético no se trata quirúrgicamente o cuando queda hueso residual después de la cirugía.

Miositis purulenta

Agente causal más frecuente (90%): *Staphylococcus aureus.*
Drenaje temprano, cultivo y hemocultivo.
Primera opción: drenaje temprano y cultivos. Oxacilina **o** cloxacilina 2 g/iv c/6 h hasta mejoría, seguidos de dicloxacilina **o** flucloxacilina 500 mg/vo c/6 h **o** cefadroxilo 1 g/vo c/12 h **o** cefalexina 1 g/vo c/8 h por 2 a 3 semanas.
Otras opciones: cefazolina 2 g/iv c/8 h por 2 a 3 semanas. Alergia a betalactámicos o infección por SARM, clindamicina 600 mg/iv c/6 h **o** vancomicina 15 mg/kg/iv c/12 h **o** linezolid 600 mg/vo c/12 h por 2 a 3 semanas.

Celulitis secundaria a mordedura

Es necesario determinar si el animal mordedor está vacunado contra la rabia y tomar las medidas preventivas correspondientes. A continuación figuran las infecciones secundarias a mordedura, según animal mordedor, y sus respectivos agentes etiológicos y tratamientos.

Gato[1,2]

Agentes etiológicos: anaerobios, *Corynebacterium* sp., *Moraxella* sp., *Pasteurella multocida*, *Staphylococcus* sp., *S. aureus*, *Streptococcus* sp., *Bergeyella zoohelcum*
Tratamiento: de las mordeduras de gato, 80% se infectan, por lo que se recomienda tratar y monitorear por posible osteomielitis.
Primera opción: amoxicilina/clavulanato 875/125 mg/vo c/12 h por 5 a 10 d.
Otras opciones: doxiciclina 100 mg/vo c/12 h.
En caso de cultivo positivo de *P. multocida*, valorar cambio a tratamiento intravenoso.

Humano[1–3]

Agentes etiológicos: *Bacteroides* sp., *Corynebacterium* sp., *Eikenella corrodens*, *Peptostreptococcus*, *S. aureus*, *Streptococcus* grupo viridans
Profilaxis posexposición: amoxicilina/clavulanato 875/125 mg/vo c/12 h por 3 d.
Con signos de infección
Primera opción: amoxicilina/clavulanato 875/125 mg/vo c/12 h **o** ampicilina/sulbactam 750 mg/vo o iv c/8 h por 7 a 10 d.
Otras opciones: clindamicina 300 mg/vo c/6 h **+** ciprofloxacina 500 mg/vo c/12 h por 7 a 10 d.

Celulitis secundaria a mordedura (cont.)

Primate no humano

Considerar el mismo tratamiento que para infección por mordedura de humano más cobertura de grupo herpes.

Profilaxis postexposición: valaciclovir 1 g/vo c/8 h **o** aciclovir 800 mg/vo 5 veces/d, ambos por 14 d **+** amoxicilina/clavulanato 875/125 mg/vo c/12 h por 3 d.

Con signos de infección (neurológica): aciclovir 12,5-15 mg/kg/iv fraccionados c/8 h **o** ganciclovir 5 mg/kg/iv c/12 h por 10 a 14 d.

Perro

Agentes etiológicos: anaerobios, *Capnocytophaga*, *Corynebacterium* sp., *E. corrodens*, *Neisseria* sp., *Pasteurella canis*, *P. multocida*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* sp., *Bergeyella zoohelcum.*

Profilaxis: no se recomienda.

Con signos de infección, exclusivamente:

Primera opción: amoxicilina/clavulanato 875/125 mg/vo c/12 h por 5 a 10 d.

Otras opciones: clindamicina 300 mg/vo c/6 h **+** ciprofloxacina 500 mg/vo c/12 h por 10 d.

Reptil[4]

Agentes etiológicos: anaerobios, enterobacteriáceas, *Staphylococcus* sp., *Aeromonas hydrophila*

Primera opción: amoxicilina/clavulanato 875/125 mg/vo c/12 h **+** ciprofloxacina 750 mg/vo c/12 h **o** piperacilina/tazobactam 4,5 g/iv c/8 h **+** gentamicina 5 mg/kg c/24 h por 7 a 10 d.

Otras opciones: clindamicina 300-600 mg/vo c/8 h **+** trimetoprima/sulfametoxazol 160/800 mg/vo c/12 h por 7 d.

Roedor[4]

Agentes etiológicos: *Spirillum minus*, *Streptobacilus moniliformes*

Profilaxis: amoxicilina/clavulanato 875/125 mg/vo c/12 h **o** doxiciclina 100 mg/vo c/12 h por 3 d.

Fiebre por mordedura de rata

Primera opción: penicilina G cristalina 2 millones de UI/iv c/4 h **o** doxiciclina 100 mg/vo c/12 h por 10 a 14 d.

Otras opciones: clindamicina 300 mg/vo c/6 h por 10 a 14 d.

Celulitis por contacto con el agua

Agua dulce

Agentes etiológicos: *Aeromonas hydrophila, Pseudomonas aeruginosa.*

6.14 Infección de piel y partes blandas (cont.)

Celulitis por contacto con el agua (cont.)

Tratamiento

Primera opción: ceftazidima 1 g/iv c/8 h por 7 d.[1]

Otras opciones: ceftriaxona 2 g/iv/d **o** ciprofloxacina 750 mg/vo c/12 h **o** ciprofloxacina 400 mg/iv c/12 h por 7 d.[1]

Agua salada

Agente etiológico: *Vibrio vulnificus*

Tratamiento

Primera opción: ceftazidima 1 g/iv c/8 h **o** ceftriaxona 2 g/iv c/24 h, ambas **+** doxiciclina 100 mg/vo c/12 h por 7 d.[1]

Otras opciones: trimetoprima/sulfametoxazol 160/800 mg/vo c/12 h **+** gentamicina 5 mg/kg/iv/d en una dosis (c/24 h) por 7 d.[5]

[1] Considerar vacunación antitetánica.

[2] No cerrar las heridas abiertas y lavar siempre con solución fisiológica.

[3] La mordedura de humano tiene alta tasa de infección.

[4] Los reptiles no transmiten rabia y los roedores, habitualmente, tampoco.

[5] Valorar duración según evolución clínica.

6.15 Infección intraabdominal[1]

Agentes causales, según tipo de peritonitis

Primaria	Bacilos gramnegativos, 55% (principalmente, *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp.); cocos grampositivos, 43% (*Streptococcus* sp., *Staphylococcus* sp. y *Enterococcus* sp.).
Secundaria	Enterobacterias y anaerobios.
Terciaria	Bacterias resistentes, incluidas cepas de *Enterococcus* y *Candida*.

El pronóstico de la infección intraabdominal depende de la evaluación quirúrgica inmediata y de la administración temprana de antibióticos apropiados.

Peritonitis primaria (bacteriana espontánea)

Obtener cultivo de líquido abdominal antes de iniciar tratamiento antimicrobiano.

Primera opción: ceftriaxona 2 g/iv c/24 h **o** cefotaxima 1 a 2 g/iv c/8 h **o** ertapenem 1 g/iv c/24 h por 5 a 7 d.

Otras opciones: amoxicilina/clavulanato 1000/200 mg/iv c/8 h. Alergia a betalactámicos, levofloxacina 750 mg/iv c/24 h **o** moxifloxacina 400 mg/iv c/24 h por 5 a 7 d.

Peritonitis secundaria

Es consecuencia de perforación de víscera hueca. Es imprescindible iniciar la administración del antibiótico **antes** del tratamiento quirúrgico.

Peritonitis secundaria (cont.)

Infección intraabdominal comunitaria sin factores de riesgo para microorganismos multirresistentes

Primera opción: ceftriaxona 2 g/iv c/24 h **+** metronidazol 500 mg/iv c/8 h por 5 d **o** gentamicina 5 mg/kg/dosis **o** amikacina 15 mg/kg/dosis c/24 h **+** metronidazol 500 mg/iv c/8 h por 5 d.

Otras opciones: ciprofloxacina 500 mg/vo c/12 h **+** metronidazol 500 mg/iv c/8 h por 5 d.

Infección intraabdominal comunitaria con factores de riesgo para microorganismos multirresistentes o infección intraabdominal postoperatoria inicial

Factores de riesgo de infección por enterobacterias resistentes: hospitalización en los tres meses más recientes o en hospital de tercer nivel o geriátrico; antecedente de uso de antibióticos en los tres meses más recientes (betalactámicos **+** inhibidores, cefalosporinas de tercera y cuarta generación, quinolonas); catéter urinario por más de 30 d; gastrostomía; hemodiálisis; quimioterapia o radioterapia; diabetes; infección/colonización por bacilos gramnegativos portadores de BLEE (últimos seis meses); procedimiento biliar invasivo (colecistografía retrógrada endoscópica).

Primera opción: ertapenem 1 g/iv c/24 h **o** piperacilina/tazobactam 4,5 g/iv c/6 h **+** amikacina 20 mg/kg c/24 h **o** monoterapia con tigeciclina.

Peritonitis terciaria o infección intraabdominal hospitalaria con otros factores de riesgo de resistencia

Factores de riesgo de infección resistente: uso de antibióticos por ≥ 5 d, intervalo entre la cirugía índice y la siguiente > 4 días, cirugías múltiples después de la primera, infección no controlada con > 5 d de antibióticos, uso previo de azoles. Es muy importante obtener muestras intraabdominales en todas las exploraciones y punciones. La peritonitis terciaria es un estadio tardío de la enfermedad, en el que la peritonitis clínica y los signos sistémicos de sepsis persisten después del tratamiento de la peritonitis secundaria.

Primera opción: se recomienda consulta con especialista en enfermedades infecciosas; meropenem **o** imipenem **+** amikacina **+** fluconazol. Agregar vancomicina según factores de riesgo para cepas de enterococos resistentes a ampicilina o estafilococos resistentes a meticilina. Dosis y duración según indicación de especialista.

Otras opciones: según resultado de cultivos y ecología bacteriana de la unidad de internación. Paciente tratado con azoles anteriormente, sustituir fluconazol por equinocandina. Dosis y duración según indicación de especialista.

Infección de vías biliares[1,2]

Agentes causales: enterobacterias, anaerobios y cocos grampositivos. En casos de colangitis, el drenaje de las vías biliares es fundamental.

6.15 Infección intraabdominal[1] (cont.)

Infección de vías biliares (cont.)

Primera opción: piperacilina/tazobactam 4,5 g/iv c/6 h **o** ampicilina/sulbactam 3 g/iv c/6 h por 7 d **o** según respuesta clínica.

Otras opciones: ertapenem 1 g/iv c/24 h **o** tigeciclina 100 mg dosis de carga, seguidos de 50 mg/iv. Sospecha de infección por cepas de *Pseudomonas*, imipenem 500 mg/iv c/6 h **o** meropenem 1 g/iv c/8 h; alergia a betalactámicos, ciprofloxacina 400 mg/iv c/8 h **+** metronidazol 500 mg/iv c/8 h, todos por 5 a 7 d o según respuesta clínica.

Absceso hepático único: habitualmente es de etiología amebiana.

Primera opción: metronidazol 500 mg/iv o vo c/8 h por 10 a 14 d. Si se administró tratamiento intravenoso, al final agregar nitaxozanida 500 mg/vo c/12 h por 10 d para eliminar quistes intestinales.

Ante sospecha de origen bacteriano, metronidazol 500 mg/vo o iv c/8 h **+** ceftriaxona 2 g/iv c/24 h por 4 a 6 semanas.

Abscesos múltiples: habitualmente, son de etiología bacteriana. Se recomienda evaluación quirúrgica.

Primera opción: piperacilina/tazobactam 4,5 g/iv c/6 h **o** ampicilina/sulbactam 3 g/iv c/6 h por 4 a 6 semanas.

Otras opciones: ertapenem 1 g/iv c/24 h **o** tigeciclina 100 mg, dosis de carga, seguidos de 50 mg/iv. Si se sospecha infección por *Pseudomonas*, imipenem 500 mg/iv c/6 h **o** meropenem 1 g/iv c/8 h; alergia a betalactámicos, ciprofloxacina 400 mg/iv c/12 h **+** metronidazol 500 mg/iv c/8 h, todos por 4 a 6 semanas.

[1] En caso de obstrucción, drenaje y liberación de la obstrucción.

[2] No hay evidencia de que la administración profiláctica de antimicrobianos disminuya la mortalidad en caso de pancreatitis aguda necrosante.

6.16 Endocarditis infecciosa

Es importante conocer el germen causal para definir el tratamiento. Por lo tanto, antes de administrar antibióticos, se ha de obtener por lo menos tres rondas de hemocultivos (un tubo para aerobios y uno para anaerobios en cada ronda). Colocar en cada tubo no menos de 10 ml de sangre de venopunción periférica tomada de sitios alternos por técnica aséptica. No hay evidencia que sustente retrasar los cultivos a los picos febriles. Realizar ecocardiograma transesofágico u otra técnica diagnóstica según algoritmos consensuados.

Enmarcar el tratamiento de la endocarditis infecciosa en los equipos de endocarditis y en los programas de optimización del uso de antimicrobianos, con protocolos y pautas institucionales adaptadas a la epidemiología local. La endocarditis infecciosa requiere tratamiento médico-quirúrgico, por lo que la evaluación del cirujano cardíaco debe ser temprana.

Definición de endocarditis infecciosa según los criterios de Duke modificados:[1]

Endocarditis infecciosa definitiva

Criterios patológicos: microorganismos confirmados por cultivo o examen histológico de vegetación, vegetación embolizada o muestra de absceso intracardíaco; lesiones patológicas; vegetación o absceso intracardíaco confirmado por examen histológico que indique endocarditis activa.

Criterios clínicos: 2 criterios mayores, 1 criterio mayor y 3 criterios menores o 5 criterios menores (véanse los criterios de definición en párrafos siguientes).

Endocarditis infecciosa posible

Un criterio mayor y 1 criterio menor o 3 criterios menores.

Endocarditis infecciosa descartada

Otro diagnóstico confirmado que explique el cuadro clínico; resolución de ese diagnóstico mediante tratamiento antibiótico por ≤ 4 d; sin evidencia patológica de endocarditis infecciosa en la cirugía o autopsia con tratamiento antibiótico de ≤ 4 d, o no cumple los criterios de endocarditis infecciosa posible descritos anteriormente.

[1] Adaptado de Fowler VG, Durack DT, Selton-Suty C, et al. The 2023 Duke-International Society for Cardiovascular Infectious Diseases Criteria for Infective Endocarditis: Updating the Modified Duke Criteria. Clin Infect Dis. 2023 Aug 22;77(4):518-526. Disponible en: https://doi.org//10.1093/cid/ciad271.

Criterios de definición de caso de endocarditis infecciosa[1,2]

Criterios mayores

1. Cultivo de sangre positivo para endocarditis infecciosa
   a) Microorganismos típicos compatibles con endocarditis infecciosa obtenidos de dos hemocultivos separados: estreptococos grupo viridans, *Streptococcus gallolyticus* (*S. bovis*), grupo HACEK, *Staphylococcus aureus*.
   b) Enterococos adquiridos en la comunidad, en ausencia de foco primario.
   c) Microorganismo compatible con endocarditis infecciosa en hemocultivos persistentemente positivos, es decir, al menos dos cultivos positivos de muestras sanguíneas obtenidas con más de 12 h de intervalo o tres cultivos o la mayoría de ≥ 4 hemocultivos separados (en los que haya al menos un intervalo de 1 h entre el primero y el último; o un único hemocultivo positivo para *Coxiella burnetii* o títulos de anticuerpos IgG antifase 1 > 1:800).
2. Evidencia de compromiso endocardíaco
   a) Ecocardiograma positivo para endocarditis infecciosa, vegetación, absceso, fístula intracardíaca, perforación valvular o aneurisma, nueva dehiscencia parcial de válvula protésica.

b) Actividad alterada en el sitio de implantación de válvula protésica por tomografía por emisión de positrones con 2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa o 18F-FDG integrada con tomografía computarizada (18F-FDG PET/CT) (si se implantó hace más de 3 meses) o SPECT/CT con leucocitos radiomarcados.
c) Lesiones paravalvulares definidas por tomografía computarizada cardíaca.

Criterios menores

1. Condición cardíaca predisponente o usuario de drogas inyectables.
2. Fiebre, definida como temperatura > 38 °C.
3. Fenómeno vascular (incluso aquellos detectados solo por imagenología), embolia arterial importante, infarto pulmonar séptico, aneurisma micótico, hemorragia intracraneal, hemorragia conjuntival y lesiones de Janeway.
4. Fenómeno inmunitario: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth y factor reumatoide.
5. Prueba microbiológica: hemocultivo positivo que no cumple uno de los criterios mayores descritos anteriormente (excepto cultivos positivos únicos para estafilococos coagulasa negativa y microorganismos que no causan endocarditis) o prueba serológica de infección activa por microorganismos causantes de endocarditis.

[1] Adaptado de Habib G, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2015;36(44):3075-123. Disponible en: https://doi.org//10.1093/eurheartj/ehv319.

[2] Baddour LM et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation. 2015;132:1435-1486. Disponible en: https://doi.org//10.1161/CIR.0000000000000296.

Regímenes antibióticos para el tratamiento empírico inicial de la endocarditis infecciosa en pacientes críticos agudos (antes de determinar el agente patógeno)

En paciente estable, puede esperarse el resultado de los cultivos. Los planes empíricos deben ajustarse a los hallazgos microbiológicos.

Válvula nativa o infección tardía de válvula protésica (≥ 1 año del reemplazo valvular) adquirida en la comunidad

En caso de endocarditis tardía con bioprótesis valvular, seguir recomendaciones para válvula nativa.

Agentes causales*: S. aureus*,[1] *Streptococcus* spp. (*S. gallolyticus* y viridans), *Enterococcus* sp. y grupo HACEK.

Primera opción: ampicilina 12 g/iv/d en 4 a 6 dosis por 4 semanas **+** oxacilina[2] **o** cloxacilina 12 g/iv/d en 4 a 6 dosis **o** cefazolina 8 g/d en 3 a 4 dosis por 4 semanas **+** gentamicina[3] 3 mg/kg/iv c/24 h por dos semanas. Donde la resistencia comunitaria de cepas de *S. aureus* > 10%, vancomicina[4] **+** ceftriaxona 2 g/iv c/24 h.

Si el paciente es usuario de drogas inyectables, iniciar administración de vancomicina;[4] adaptar la dosis según el nivel sérico de vancomicina por 4 semanas **+** gentamicina 3 mg/kg/iv c/24 h por 2 semanas.
Otras opciones: alergia a betalactámicos o sospecha de SARM, vancomicina[4] por 4 semanas **+** gentamicina[3] 3 mg/kg/iv c/24 h por 2 semanas. Si los hemocultivos iniciales son negativos y no hay respuesta clínica, considerar etiologías con hemocultivo negativo. Consultar con especialista en enfermedades infecciosas.

Válvula protésica temprana (< 12 meses tras la cirugía) o endocarditis nosocomial y no nosocomial asociadas a dispositivos diagnósticos y terapéuticos
Primera opción: vancomicina 1 g/iv c/12 h **+** gentamicina[3,5] 3 mg/kg/iv/d **+** rifampicina 300 a 600 mg/vo c/12 h por 6 semanas. Ante sospecha de infección por enterobacterias o *Pseudomonas aeruginosa*, agregar cefepima 2 g/iv c/8 h **o** meropenem 1 g/iv c/8 h por 4 a 6 semanas.
La rifampicina debe iniciarse de 3 a 5 días después de la vancomicina. Para la endocarditis precoz asociada a dispositivos diagnósticos y terapéuticos donde la prevalencia de infecciones por *S. aureus* resistentes a meticilina es > 5%, se recomienda una combinación de oxacilina **o** cefazolina **+** vancomicina, hasta conseguir la identificación final de *S. aureus*.
Otras opciones: vancomicina[4] **+** cefepima 2 g/iv c/12 h **o** imipenem 500 mg/iv c/6 h **o** meropenem 1 g/iv c/8 h por 4 a 6 semanas.

***Streptococcus* grupo viridans y *S. gallolyticus* (*bovis*) sensible a penicilina (CIM < 0,125 µg/ml)**

Válvula nativa

***Primera opción*, por 4 semanas**: penicilina G sódica 12 a 18 millones de UI/iv/d en 4 a 6 dosis **o** ampicilina 12 g/iv/d en 6 dosis **o** ceftriaxona 2 g/iv/d (en particular, para pacientes > 65 años de edad o con insuficiencia renal). Por dos semanas: tratamiento anterior **+** gentamicina[3] 3 mg/kg/iv/d en 1 dosis diaria.
Otras opciones: alergia a betalactámicos, vancomicina.[4]

Válvula protésica

***Primera opción*, por 6 semanas**: penicilina G sódica 12 a 18 millones de UI/iv/d en 4 a 6 dosis **o** ampicilina 12 g/iv/d en 6 dosis **o** ceftriaxona 2 g/iv/d (en particular, para pacientes > 65 años de edad o con insuficiencia renal) **con o sin** gentamicina[3] 3 mg/kg/iv/d en 1 dosis diaria por 2 semanas (ausencia de complicaciones y síntomas < 3 meses).
Otras opciones: alergia a betalactámicos, vancomicina.[4]

***Streptococcus* grupo viridans y *S. gallolyticus* (*bovis*) con resistencia intermedia o resistente a penicilina (CIM > 0,125 µg/ml)**

Válvula nativa

Primera opción: ampicilina 12 g/iv/d en 6 dosis **o** ceftriaxona 2 g/iv c/24 h (edad > 65 años o insuficiencia renal) por 4 semanas **+** gentamicina[3] 3 mg/kg/iv en 1 dosis diaria por 2 a 4 semanas.

6.16 Endocarditis infecciosa (cont.)

Válvula protésica

Seguir indicaciones de válvula nativa en párrafos anteriores.

***Enterococcus* spp.**: vancomicina[4] **+** gentamicina[3] 3 mg/kg/iv/d en una dosis diaria por 4 semanas para válvula nativa, en pacientes con < 3 meses de evolución; duración de 6 semanas para válvula protésica o casos de larga evolución.

Enterococos sensibles a penicilina: ampicilina 2 g/iv c/4 h **+** ceftriaxona 2 g/iv c/12 h **o** ampicilina **+** gentamicina[3] 3 mg/kg/d en 1 dosis diaria por 6 semanas.

Staphylococcus aureus

En ausencia de prótesis

Primera opción: oxacilina[2] **o** cloxacilina 12 g/iv/d en seis dosis por 4 a 6 semanas **o** cefazolina 8 g/iv/d en 3 o 4 dosis por 4 a 6 semanas.

Otras opciones: alergia a betalactámicos o SARM, vancomicina.[4]

En presencia de prótesis

Primera opción: oxacilina 12 g/d en 6 dosis **o** cefazolina 2 g/iv c/8 h **+** rifampicina 900 a 1200 mg/d en 2 o 3 dosis por 6 semanas.

Otras opciones: alergia a betalactámicos o SARM, vancomicina[4] **+** rifampicina 900 a 1200 mg/d en 2 o 3 dosis por 6 semanas.

[1] En los casos de infección por estafilococo coagulasa negativa, debe completarse la determinación de la especie, ya que la endocarditis por cepas de *Staphylococcus lugdunensis* se debe tratar por 6 semanas.

[2] Cuando no se disponga de oxacilina, sustituirla por cefazolina 2 g/iv c/8 h.

[3] El tratamiento con gentamicina debe darse por 2 a 6 semanas solo cuando el agente etiológico sea de los géneros *Enterococcus* o *Streptococcus* con CIM de penicilina > 0,5 µg/ml. En casos de otra etiología, el tratamiento será de 2 semanas. Si se aíslan cepas de *Staphylococcus aureus*, no se recomienda gentamicina. En casos de endocarditis derecha, se puede lograr la curación con tratamientos acortados (2 a 4 semanas) tanto parenterales como orales; se recomienda tratar por 4 semanas solo a pacientes con infección por VIH o con fiebre persistente por más de 7 días después de iniciado el tratamiento.

[4] Dosis de carga 20-30 mg/kg seguidos de 15-20 mg/kg c/8 a 12 h con el objetivo de AUC de 400-600 µ/ml o, como opción, niveles basales de 15-20 µg/ml. Se recomienda vigilar la función renal.

[5] Cuando se aísle estafilococo coagulasa negativa, agregar rifampicina 300 mg/vo c/8 h por 4 a 6 semanas e interrumpir el tratamiento con gentamicina después de 2 semanas.

6.17 Sepsis y síndrome de sepsis

Definiciones

Actualmente, la sepsis se define como un síndrome clínico asociado con una respuesta desregulada del huésped a una infección. La sepsis es potencialmente mortal. Puede ser respuesta a cualquier tipo de infección, incluidas las infecciones bacterianas más frecuentes, las virales, fúngicas y parasitarias. La respuesta

desregulada puede resultar en la falla de uno o más sistemas de órganos y, si no se trata adecuada y oportunamente, puede llevar a síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO), choque séptico y muerte. La sepsis es un síndrome universal que puede afectar a personas de todas las edades y condiciones, pero es más común entre personas cuyas edades están en los extremos de la vida (lactantes y adultos mayores), con sistemas inmunitarios debilitados o con enfermedades crónicas. Es también un proceso que depende del tiempo, al igual que el infarto agudo de miocardio o el ictus. Su reconocimiento temprano, el diagnóstico e inicio precoz del tratamiento específico con antibióticos, el control del foco y el soporte adecuado (por ejemplo, respiratorio o hemodinámico) son fundamentales para mejorar el resultado entre los pacientes con sepsis. La precocidad del diagnóstico y tratamiento se asocia con menor morbilidad, es decir, menos posibilidad de desarrollar SDMO y progresión a choque séptico. Asimismo, la estancia hospitalaria es más corta y los costos directos e indirectos de la atención son menores y, lo más importante, se reduce la mortalidad asociada a la sepsis.

La sepsis es un proceso clínico complejo, que depende de diferentes factores asociados al paciente y al agente patógeno causal; puede presentarse de diversas maneras, pero los primeros signos y síntomas suelen incluir fiebre o hipotermia, frecuencia cardíaca acelerada, respiración rápida, confusión o desorientación, dolor muscular intenso, sudores nocturnos, escalofríos y piel fría o húmeda. También puede presentar signos de infección, como enrojecimiento, inflamación, dolor o secreción en el sitio de la infección original. Es importante tener en cuenta que, en un principio, algunos pacientes pueden tener pocos síntomas o ninguno y que la sepsis puede simular otros síndromes clínicos no infecciosos, especialmente aquellos asociados con sistemas inmunitarios debilitados o que afectan a lactantes o adultos mayores. Por lo tanto, es importante prestar atención a cualquier signo de infección, especialmente entre los grupos de riesgo, como los pacientes en tratamientos inmunosupresores, después de una cirugía o un procedimiento médico invasivo o estancia hospitalaria.

Además de tomar una buena historia clínica e identificar los signos y síntomas clínicos, también se pueden usar otros instrumentos, como los puntajes clínicos. Tradicionalmente, se ha utilizado el denominado síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o SRIS, que se basa en la temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y el recuento leucocitario. Esta escala está ampliamente difundida y es de alta sensibilidad, pero es de baja especificidad para el diagnóstico de sepsis. Actualmente, uno de los mejores instrumentos para detectar la sepsis, entre otras causas de deterioro clínico de un paciente, utiliza un puntaje nacional de alarma precoz o NEWS (del inglés *National Early Warning Score*), que tiene buena capacidad para detectar la sepsis tempranamente y utiliza criterios clínicos, sin necesidad de soporte analítico adicional. Otro instrumento para detectar a pacientes sépticos es la escala qSOFA o determinación de la falla orgánica secuencial (del inglés *Quick*

Sequential Organ Failure Assessment), aunque esta tiene baja sensibilidad en la detección temprana de la sepsis. La escala qSOFA consta de tres criterios:

1. Frecuencia respiratoria ≥ 22 respiraciones por minuto.
2. Presión arterial sistólica ≤ 100 mmHg.
3. Alteración del nivel de conciencia (Glasgow ≤ 14).

Si un paciente presenta dos o más de esos criterios, se considera que tiene mayor riesgo de muerte o necesidad de ingreso en UCI o ambos y, por lo tanto, puede tener sepsis. La escala qSOFA no es para el diagnóstico de sepsis, sino una herramienta que puede ayudar a identificar a los pacientes que necesitan una evaluación más exhaustiva y rápida. Por lo tanto, si un paciente presenta dos o más criterios de la escala qSOFA, debe recibir atención médica inmediata y ser evaluado para detectar sepsis u otro proceso agudo no infeccioso potencialmente grave.

La definición de sepsis y choque séptico más reciente, denominada SEPSIS-3, utiliza el puntaje SOFA, aunque su uso presenta dudas y controversia (por ejemplo, menor sensibilidad de detección de sepsis que la definición anterior, la SEPSIS-2). Originalmente la escala SOFA se usó para evaluar la gravedad de los enfermos ingresados a la unidad de cuidados intensivo y la respuesta de esos enfermos a la atención. Actualmente se utiliza para homogeneizar las medidas clínicas o para incluir a los pacientes en estudios o ensayos clínicos y para el pronóstico del estado de salud del paciente.

Recomendaciones *(1, 2)*

1. Los dos únicos tratamientos específicos que han demostrado que pueden disminuir la morbimortalidad de la sepsis y el choque séptico han sido la antibioticoterapia y el control de la fuente de la infección. Por eso ambas medidas son piedra angular del tratamiento de la sepsis y deben tomarse lo más temprana y adecuadamente posible.
2. Antes de iniciar el tratamiento antibiótico, habrá que obtener muestras para los cultivos apropiados, principalmente, y siempre, hemocultivos, sin retrasar significativamente la administración de los antibióticos. No es necesario esperar 1 hora entre la toma de muestras. Ante la sospecha de sepsis, son muy importantes los hemocultivos y el cultivo del foco potencial que se sospecha, ya sea que el paciente tenga fiebre o no.
3. El objetivo del tratamiento es administrar antibióticos eficaces por vía intravenosa en dosis adecuadas (dosis de carga) lo antes posible después de detectar un caso de sepsis potencial. Los pacientes con sepsis deberán recibir el antibiótico antes de que se cumplan 3 horas a partir de la detección y en el caso de paciente en choque, idealmente en menos de 1 hora.
4. Se debe administrar tratamiento antiinfeccioso empírico con uno o más medicamentos que tengan actividad contra todos los agentes patógenos que tienen potencial de causar la infección (bacterianos, fúngicos, virales o parasitarios); el tratamiento debe penetrar en concentración adecuada

los tejidos que supuestamente son la fuente de la sepsis. La optimización farmacocinética y farmacodinámica son condiciones cruciales del tratamiento antimicrobiano adecuado.

5. El esquema antimicrobiano debe revaluarse diariamente con miras a ajustarlo y, de ser posible, reducirlo, siempre con base en los datos microbiológicos y clínicos. Esto tiene la finalidad de reducir el espectro de los medicamentos y el número de antibióticos para prevenir la aparición de resistencia y disminuir la toxicidad, el riesgo de interacciones medicamentosas, la estancia hospitalaria y los costos del tratamiento.
6. El uso de marcadores biológicos, como la procalcitonina y la proteína C reactiva, puede ayudar a tomar la decisión de iniciar o suspender los antibióticos, pero siempre acompañado de una evaluación clínica rigurosa. El tratamiento antimicrobiano debe suspenderse lo antes posible para reducir al mínimo el riesgo de que surjan agentes patógenos resistentes y de sobreinfección por otros microorganismos patógenos.
7. Se recomienda tratamiento empírico combinado para pacientes neutropénicos con sepsis o con peritonitis nosocomial, al igual que para pacientes con alto riesgo de infección por bacterias multirresistentes difíciles de tratar, como las especies de *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa* y enterobacterias multirresistentes.
8. Control de la fuente:
   - Procurar hacer un diagnóstico anatómico de la fuente de la infección, con miras a confirmarla o descartarla lo antes posible. Asimismo, de ser posible, deberá realizarse la intervención para controlar la fuente en el menor tiempo posible a partir del diagnóstico.
   - Cuando los dispositivos de acceso intravascular sean potencialmente la fuente de sepsis grave o choque séptico, habrá que retirarlos lo antes posible luego de haber establecido otro acceso vascular en otra localización.
   - Cuando se requiera control de la fuente en un paciente gravemente séptico, habrá que seleccionar una intervención eficaz que produzca el menor daño fisiológico posible (por ejemplo, en caso de absceso, drenaje percutáneo en vez de quirúrgico).
   - Si se detecta necrosis peripancreática infectada como fuente de la infección, es mejor postergar la intervención definitiva hasta después de haber demarcado adecuadamente los tejidos viables e inviables.

Antibióticos recomendados

En general, los antimicrobianos recomendados en caso de sepsis son aquellos que tienen amplia cobertura contra los posibles agentes patógenos causantes de la infección que se sospecha (incluidos hongos, bacterias, virus y parásitos), y que tengan también la capacidad de penetrar adecuadamente en los tejidos

afectados. La elección del antibiótico específico dependerá de varios factores, como la localización y gravedad de la infección, la presencia de factores de riesgo de resistencia antimicrobiana, la epidemiología local (principalmente en los casos de infección nosocomial) y las características del paciente, como su edad, situación inmunológica y función renal.

Para pacientes no neutropénicos provenientes de la comunidad con sepsis de origen desconocido y sin haber estado expuestos a antibióticos en los 3 meses anteriores, el tratamiento antimicrobiano empírico inicial también debe cubrir una amplia variedad de agentes patógenos bacterianos, incluidos gramnegativos y grampositivos y anaerobios facultativos. La selección del antibiótico dependerá de factores como la edad, los antecedentes médicos, la gravedad de la enfermedad y la epidemiología local.

Se recomienda una combinación de antibióticos que incluya:

- Ante sospecha de foco respiratorio, un agente betalactámico (p. ej., ceftriaxona) más macrólido o quinolona.
- Ante sospecha de infección por cepas de SARM, considerar agregar vancomicina o linezolid.
- En caso de sepsis de la comunidad con equimosis y púrpura, considerar meningococcemia.
- En pacientes con historia de colonización o infección previa por bacteria multirresistente, como SARM, BLEE, carbapenemasas y enterococos resistentes a vancomicina (ERV), iniciar tratamiento empírico que cubra esas bacterias.

Cuando se trata de pacientes no neutropénicos hospitalizados con sepsis nosocomial de origen desconocido, el tratamiento empírico debe incluir una combinación de antibióticos de amplio espectro para cubrir los agentes patógenos más comunes, incluidas bacterias grampositivas, gramnegativas y anaerobias. Los esquemas empíricos recomendados incluyen combinaciones de antibióticos, por ejemplo:

- Cefepima **+** amikacina.
- Piperacilina/tazobactam más vancomicina o linezolid.
- Carbapenem (por ejemplo, meropenem) más vancomicina o linezolid.
- Una opción a la vancomicina o linezolid puede ser la daptomicina, cuando no haya riesgo de infección pulmonar.

Para los pacientes en choque séptico, que no hayan tomado antibióticos en los últimos 3 meses, se recomienda piperacilina/tazobactam 4,5 g/iv c/6 a 8 h **o** meropenem 1 a 2 g/iv c/8 h; considerar agregar vancomicina 1 g/iv c/12 h, según la epidemiología local. Si el paciente tiene historia de consumo de antibióticos en los últimos 3 meses u hospitalización anterior, imipenem[1] **o** meropenem[1] 2 g/iv c/8 h más vancomicina 1 g/iv c/12 h, si hay riesgo de infección por ERV. Para los pacientes que presentan choque séptico, se recomienda un segundo antibiótico contra bacterias gramnegativas, hasta que se determine la sensibilidad del microorganismo (p. ej., un aminoglucósido, como tobramicina 5 a 7 mg/kg/iv/d).

Una opción para los pacientes alérgicos a penicilina es amikacina + tigeciclina. También habrán de considerarse nuevos antibióticos, principalmente, en hospitales con alta prevalencia de agentes patógenos gramnegativos multi o panresistentes. Antibióticos como ceftazidima/avibactam, ceftolozano/tazobactam, aztreonam (asociado a ceftazidima/avibactam para metalobetalactamasas), aztreonam/avibactam, imipenem/relebactam, meropenem/vaborbactam, cefiderocol o colistina son opciones que habrá que evaluar en los casos de riesgo epidemiológico, p. ej., por bacterias productoras de carbapenemasas.

[1] Opción preferida en caso de pacientes sépticos en hospitales con alta tasa de infección nosocomial por bacilos gramnegativos multirresistentes (productores de BLEE); uso previo de cefalosporinas de tercera o cuarta generación en las dos últimas semanas o inmunosupresión grave.

6.18 Infecciones relacionadas con catéter venoso central

Las indicaciones de esta sección excluyen los catéteres venosos centrales (CVC) de larga duración – CVC tunelizados (por ejemplo, Hickman®, Broviac®) e implantados (port-a-cath). La mejor forma de prevenir infecciones asociadas a catéteres es la observación rigurosa de medidas de asepsia y antisepsia para la colocación y el mantenimiento de esos dispositivos, especialmente la estricta higiene de manos del personal de salud.

Definiciones de infección asociada con catéter venoso central

Colonización de CVC. Es el crecimiento significativo de microorganismos en un cultivo semicuantitativo, > 15 UFC, o cuantitativo (sonificación), 100 UFC de un segmento de 5 cm de la punta del catéter.[1]

Colonización del sitio de salida del CVC. Se refiere al crecimiento de microorganismos, no pus, obtenido del sitio de salida del catéter,[2] con o sin bacteriemia.

Infección clínica del sitio de salida del CVC. Consiste en la presencia de eritema o induración de 2 cm, mínimo, en torno a la salida del catéter, con o sin calor local. Puede estar asociada a otros signos de infección, como fiebre o drenaje purulento a partir del sitio de salida del catéter, con o sin bacteriemia concomitante.

Bacteriemia. Consiste en el cultivo positivo de bacterias de la sangre. Puede ser transitoria y sin consecuencias y no correlacionarse con sepsis:

[1] El cultivo de la punta del CVC debe realizarse solo cuando se quite el CVC por sospecha de infección relacionada con ese acceso. La punta del CVC no debe enviarse cotidianamente para cultivo.

[2] Las últimas recomendaciones de la Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas indican tomar hisopado de secreción del sitio de salida del CVC cuando haya sospecha de infección de este dispositivo y presencia de pus.

- Primaria: si no hay uno foco detectable de infección, las bacteriemias relacionadas con CVC se incluyen en este grupo. Esta categoría también incluye las bacteriemias por disrupción de la barrera mucosa en pacientes con inmunosupresión.
- Secundaria: es consecuencia de una infección, por ejemplo, neumonía, infección urinaria.
- Relacionada con contaminación de infusión: se refiere al crecimiento concordante del mismo microorganismo de la infusión y de los hemocultivos periféricos, sin que se haya detectado otra causa de infección.
- Relacionada con CVC: es aquella bacteriemia o fungemia de paciente con acceso vascular y uno o más cultivos positivos de sangre periférica, con manifestaciones clínicas de infección (fiebre, escalofríos, taquicardia, hipotensión o leucocitosis) y sin causa aparente de la bacteriemia (con excepción del catéter) y que presenta uno o más de los siguientes:
  - cultivo positivo semicuantitativo o cuantitativo de punta de catéter de la cual se recupere el mismo microorganismo (especie y antibiograma) que del hemocultivo periférico;
  - hemocultivos tomados simultáneamente del CVC y de sangre periférica con tiempo de positividad diferente – el hemocultivo del CVC es positivo al menos 2 h antes que el hemocultivo periférico;
  - hemocultivos cuantitativos simultáneos con una relación > 3:1 del número de UFC en sangre tomada del catéter venoso central y del acceso periférico.

La bacteriemia relacionada con CVC puede ser complicada o no complicada. Ejemplos de complicaciones son: endocarditis, endooftalmitis, osteomielitis, abscesos viscerales y tromboflebitis séptica. Los agentes etiológicos más frecuentes son *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa negativa (*S. epidermidis*, *S. haemolyticus* y otros), bacilos gramnegativos no fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) y *Klebsiella pneumoniae*. La bacteriemia es persistente cuando no hay respuesta al cabo de 2 a 3 días de iniciado el tratamiento.

Manejo de las situaciones clínicas más frecuentes, según características del paciente

(Véanse también el cuadro 6.3 y los diagramas 6.2 y 6.3 al final de esta sección)

Paciente febril (no neutropénico) con CVC sin síntomas sistémicos y sitio de entrada limpio

- Hacer hemocultivos (uno a través de cada lumen del catéter y uno de sangre periférica).
- No iniciar tratamiento.
- Si se confirma que los cultivos positivos están relacionados con el catéter (véase definición anterior) y no se encuentra un foco detectable de infección, retirar el catéter y colocar en un nuevo sitio.

Paciente con CVC y evidencia de infección local
Retirar el catéter, hacer cultivo de la punta y hemocultivo de sangre periférica.

Paciente con cultivo de punta positivo > 15 UFC/ml y hemocultivo negativo
Considerar colonización del catéter. Evaluar la presencia de signos de infección y repetir hemocultivos.
Si el paciente tiene enfermedad valvular, presenta neutropenia o se le aíslan cepas de *Candida* spp. o *S. aureus*, considerar iniciar tratamiento a la espera de resultados de nuevos hemocultivos.

Paciente febril con sepsis, sin choque y sitio de salida limpio
Hacer hemocultivos (uno a través del CVC y uno de sangre periférica) antes de iniciar tratamiento empírico para bacteriemia asociada a CVC (véase la definición en párrafos anteriores).

Paciente febril en choque séptico
Retirar el CVC, cultivar la punta y tomar hemocultivos (uno de sangre periférica). Insertar un nuevo catéter por nueva punción. Iniciar tratamiento con antibióticos para bacteriemia asociada a CVC (véase la definición en párrafos anteriores).

Cuadro 6.3 Tratamiento empírico inicial de infección asociada a catéter venoso central

Recomendación[a,b]	Tratamiento de niños y adultos
Tratamiento empírico inicial: antibióticos contra cocos grampositivos (*S. aureus* y estafilococos coagulasa negativa)	Niños, vancomicina 40 mg/kg/iv fraccionados en tres dosis (c/8 h) o cuatro (c/6 h). Adultos, vancomicina 30 mg/kg/iv, dosis de carga, seguidos de 15 mg/kg/iv c/12 h **o** daptomicina 10 mg/kg/iv c/24 h.
Agregar antibióticos contra bacilos gramnegativos multirresistentes según los datos locales de resistencia y la gravedad del enfermo (paciente febril en choque séptico).	Niños, cefepima 150 mg/kg/iv **o** ceftazidima 150 mg/kg/iv, ambos fraccionados en tres dosis (c/8 h) **o** piperacilina/tazobactam 300 mg/kg/d (de piperacilina) fraccionados c/8 h **o** imipenem 15-25 mg/kg/iv c/6 h **o** meropenem 20-40/mg/kg/iv fraccionados en cuatro dosis (c/6 h). Adultos, cefepima 2 g/iv c/8 h **o** piperacilina/tazobactam 4,5 g/iv c/6 h **o** imipenem 500 mg/iv c/6 h **o** meropenem 1 g/iv c/8 h **con** amikacina 15 mg/kg/iv c/24 h.

Cuadro 6.3 Tratamiento empírico inicial de infección asociada a catéter venoso central (cont.)

El tratamiento empírico de candidemia relacionada con CVC debe iniciarse para pacientes con sepsis y uno de los siguientes factores de riesgo: nutrición parenteral total, uso prolongado de antibióticos de amplio espectro, cáncer hematológico, trasplante de órganos sólidos o médula ósea, colonización o infección previa por *Candida* spp. en varios sitios corporales.	Fluconazol, niños, 6-12 mg/kg/iv c/24 h; adultos, 400 mg/iv c/24 h. Pacientes sin uso de azoles en los últimos 3 meses y en hospitales con poca posibilidad de infección por *Candida krusei* o *C. glabrata*. Niños < 12 años de edad, caspofungina 70 mg/m^2/iv el primer d y 50 mg/m^2/iv c/24 h los siguientes días **o** anidulafungina 3 mg/kg/iv/d el primer día y luego 5 mg/kg/iv/d. Adultos, caspofungina 70 mg/iv el primer día y 50 mg/iv c/24 h los días siguientes **o** anidulafungina 200 mg/iv el primer día seguidos de 100 mg/iv/d **o** anfotericina B liposomal 3-5 mg/kg/iv c/24 h **o** complejo lipídico 5 mg/kg/iv c/24 h.

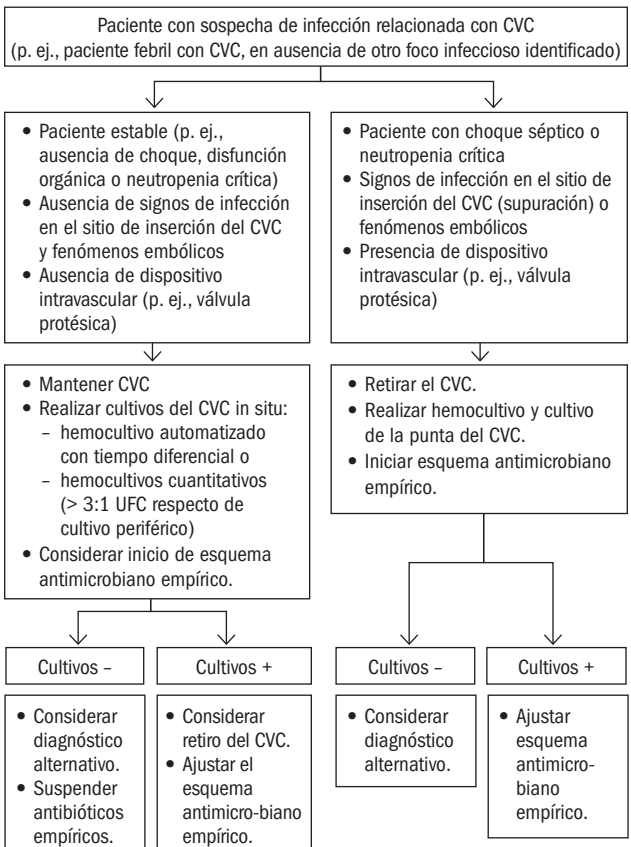
[a] La elección del antibiótico depende de los datos locales de resistencia.

[b] Duración del tratamiento: *Staphylococcus aureus*, 14 d; estafilococos coagulasa negativa, 7 d; bacilos gramnegativos, 7 d; *Candida* spp., 14 d después del primer hemocultivo negativo y de la resolución de la clínica y la neutropenia; osteomielitis, de 6 a 8 semanas; endocarditis o tromboflebitis séptica, de 4 a 6 semanas (véase también la sección 6.14 de este capítulo).

Observaciones

- Si el paciente tiene un solo hemocultivo con crecimiento de estafilococo coagulasa negativa, habrá que tomar otros cultivos a través del CVC y de vena periférica. Considerar contaminante antes de iniciar antibióticos o retirar el catéter.
- Se debe realizar ecocardiograma a todos los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* o *Candida* o con bacteriemia persistente (más de 3 d). En caso de candidemia, repetir los hemocultivos los días 3 y 5. Se recomienda hacer exámenes adicionales en circunstancias especiales: días 1 a 3, fondo de ojo, búsqueda de lesiones cutáneas metastásicas, evaluación del sitio de inserción del catéter, que ya debe haberse retirado; días 3 a 5, de persistir la candidemia, repetir fondo de ojo, realizar ecocardiograma y estudio de imagen abdominal y ecodoppler vascular (descartar tromboflebitis).

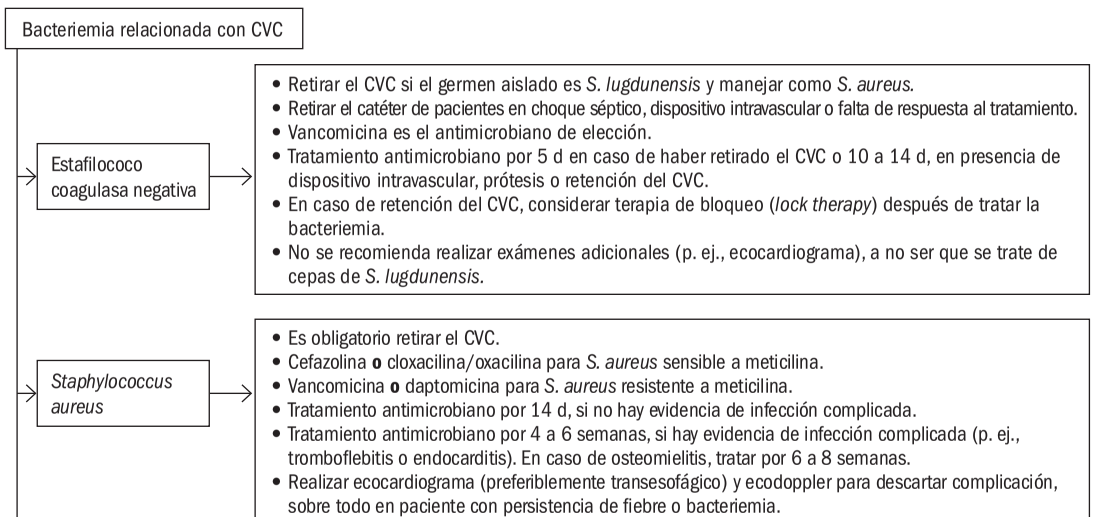
Diagrama 6.2 Paciente con catéter venoso central de corta permanencia y episodio febril agudo


Paciente con sospecha de infección relacionada con CVC
(p. ej., paciente febril con CVC, en ausencia de otro foco infeccioso identificado)
• Paciente estable (p. ej., ausencia de choque, disfunción orgánica o neutropenia crítica)
• Ausencia de signos de infección en el sitio de inserción del CVC y fenómenos embólicos
• Ausencia de dispositivo intravascular (p. ej., válvula protésica)
• Paciente con choque séptico o neutropenia crítica
• Signos de infección en el sitio de inserción del CVC (supuración) o fenómenos embólicos
• Presencia de dispositivo intravascular (p. ej., válvula protésica)
• Mantener CVC
• Realizar cultivos del CVC in situ:
– hemocultivo automatizado con tiempo diferencial o
– hemocultivos cuantitativos (> 3:1 UFC respecto de cultivo periférico)
• Considerar inicio de esquema antimicrobiano empírico.
• Retirar el CVC.
• Realizar hemocultivo y cultivo de la punta del CVC.
• Iniciar esquema antimicrobiano empírico.
Cultivos –
Cultivos +
Cultivos –
Cultivos +
• Considerar diagnóstico alternativo.
• Suspender antibióticos empíricos.
• Considerar retiro del CVC.
• Ajustar el esquema antimicro-biano empírico.
• Considerar diagnóstico alternativo.
• Ajustar esquema antimicro-biano empírico.

CVC: catéter venoso central, UFC: unidades formadoras de colonias.
Fuente: adaptado de Chaves F, Garnacho-Montero J, Del Pozo JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la bacteriemia relacionada con catéter: guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Mocrobiología Clínica (SEIMC) y de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Med Intensiva 2018;42:5-36.

6.18 Infecciones relacionadas con catéter venoso central (cont.)

Diagrama 6.3 Manejo de infecciones relacionadas con catéter venoso central según cuadro clínico del paciente y microorganismo aislado


Bacteriemia relacionada con CVC
Estafilococo coagulasa negativa
• Retirar el CVC si el germen aislado es S. lugdunensis y manejar como S. aureus.
• Retirar el catéter de pacientes en choque séptico, dispositivo intravascular o falta de respuesta al tratamiento.
• Vancomicina es el antimicrobiano de elección.
• Tratamiento antimicrobiano por 5 d en caso de haber retirado el CVC o 10 a 14 d, en presencia de dispositivo intravascular, prótesis o retención del CVC.
• En caso de retención del CVC, considerar terapia de bloqueo (lock therapy) después de tratar la bacteriemia.
• No se recomienda realizar exámenes adicionales (p. ej., ecocardiograma), a no ser que se trate de cepas de S. lugdunensis.
Staphylococcus aureus
• Es obligatorio retirar el CVC.
• Cefazolina o cloxacilina/oxacilina para S. aureus sensible a meticilina.
• Vancomicina o daptomicina para S. aureus resistente a meticilina.
• Tratamiento antimicrobiano por 14 d, si no hay evidencia de infección complicada.
• Tratamiento antimicrobiano por 4 a 6 semanas, si hay evidencia de infección complicada (p. ej., tromboflebitis o endocarditis). En caso de osteomielitis, tratar por 6 a 8 semanas.
• Realizar ecocardiograma (preferiblemente transesofágico) y ecodoppler para descartar complicación, sobre todo en paciente con persistencia de fiebre o bacteriemia.

6.18 Infecciones relacionadas con catéter venoso central (cont.)

Diagrama 6.3 Manejo de infecciones relacionadas con catéter venoso central según cuadro clínico del paciente y microorganismo aislado (cont.)

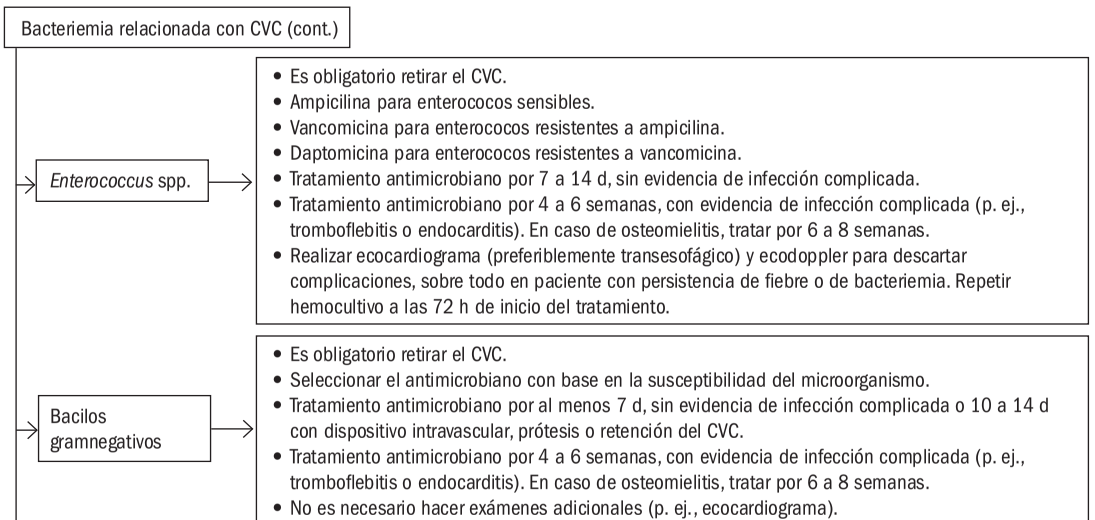
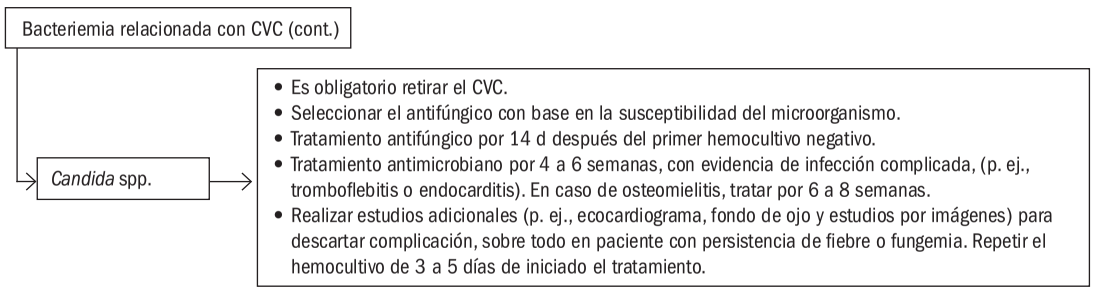

Bacteriemia relacionada con CVC (cont.)
Enterococcus spp.
• Es obligatorio retirar el CVC.
• Ampicilina para enterococos sensibles.
• Vancomicina para enterococos resistentes a ampicilina.
• Daptomicina para enterococos resistentes a vancomicina.
• Tratamiento antimicrobiano por 7 a 14 d, sin evidencia de infección complicada.
• Tratamiento antimicrobiano por 4 a 6 semanas, con evidencia de infección complicada (p. ej., tromboflebitis o endocarditis). En caso de osteomielitis, tratar por 6 a 8 semanas.
• Realizar ecocardiograma (preferiblemente transesofágico) y ecodoppler para descartar complicaciones, sobre todo en paciente con persistencia de fiebre o de bacteriemia. Repetir hemocultivo a las 72 h de inicio del tratamiento.
Bacilos gramnegativos
• Es obligatorio retirar el CVC.
• Seleccionar el antimicrobiano con base en la susceptibilidad del microorganismo.
• Tratamiento antimicrobiano por al menos 7 d, sin evidencia de infección complicada o 10 a 14 d con dispositivo intravascular, prótesis o retención del CVC.
• Tratamiento antimicrobiano por 4 a 6 semanas, con evidencia de infección complicada (p. ej., tromboflebitis o endocarditis). En caso de osteomielitis, tratar por 6 a 8 semanas.
• No es necesario hacer exámenes adicionales (p. ej., ecocardiograma).

Diagrama 6.3 Manejo de infecciones relacionadas con catéter venoso central según cuadro clínico del paciente y microorganismo aislado (cont.)


Bacteriemia relacionada con CVC (cont.)
Candida spp.
• Es obligatorio retirar el CVC.
• Seleccionar el antifúngico con base en la susceptibilidad del microorganismo.
• Tratamiento antifúngico por 14 d después del primer hemocultivo negativo.
• Tratamiento antimicrobiano por 4 a 6 semanas, con evidencia de infección complicada, (p. ej., tromboflebitis o endocarditis). En caso de osteomielitis, tratar por 6 a 8 semanas.
• Realizar estudios adicionales (p. ej., ecocardiograma, fondo de ojo y estudios por imágenes) para descartar complicación, sobre todo en paciente con persistencia de fiebre o fungemia. Repetir el hemocultivo de 3 a 5 días de iniciado el tratamiento.

CVC: catéter venoso central.

Fuente: adaptado de Chaves F, Garnacho-Montero J, Del Pozo JL, et al. Diagnóstico y tratamiento de la bacteriemia relacionada con catéter: guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Med Intensiva. 2018;42(1):5-36.

6.19 Tuberculosis

La tuberculosis (TB) continúa siendo un problema de salud pública importante y es una enfermedad de declaración obligatoria. Las personas con tos prolongada, fiebre, sudoración nocturna o pérdida de peso pueden padecer tuberculosis y deben ser examinadas mediante pruebas rápidas (por ejemplo, Xpert MTB/Ultra RIF®, LAM) recomendadas por la OMS, en lugar de la baciloscopia convencional. La prueba Xpert también permite detectar resistencia a rifampicina, que orienta el tratamiento de una posible tuberculosis multirresistente (TB-RR/MDR) (*3–6)*. Se recomienda el acceso universal a las pruebas de sensibilidad a los medicamentos en todos los casos con diagnóstico bacteriológico de tuberculosis. El seguimiento del tratamiento de todo paciente con tuberculosis pulmonar debe hacerse con baciloscopia, cultivo o ambos. El paciente con tuberculosis debe ser atendido siguiendo las normas nacionales.

Tratamiento de la tuberculosis sensible *(7)*

Los pacientes con tuberculosis sensible a los medicamentos deben recibir tratamiento antituberculosis durante al menos 6 meses, con un esquema estandarizado de cuatro medicamentos de primera línea: cuatro en la fase intensiva (2 meses con isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) y dos en la fase de continuación (4 meses con isoniacida y rifampicina) (cuadro 6.4).

Cuadro 6.4 Medicamentos antituberculosos de primera línea para tratamiento

Medicamento (abreviatura)	Mecanismo de acción	Potencia	Dosis diaria recomendada (mg/kg)	
			Promedio (rango)	Dosis máxima (mg)
Isoniacida (H)	Bactericida	Alta	5 (4-6)	300
Rifampicina (R)	Bactericida	Alta	10 (8-12)	600
Pirazinamida (Z)	Bactericida	Baja	25 (20-30)	–
Etambutol (E)	Bacteriostático	Baja	15 (15-20)	–

La combinación de cuatro medicamentos (HRZE) elimina rápidamente los bacilos en división activa; contribuye a disminuir la transmisión en la comunidad; evita la selección de cepas resistentes a los medicamentos, especialmente a la isoniacida, y ayuda a la mejoría clínica del paciente. La segunda fase del tratamiento, es decir, la de continuación, dura 4 meses y se administran dos medicamentos (HR), con el fin de eliminar los bacilos en división intermitente.

Tanto en la primera como en la segunda fase del tratamiento, se recomienda administrar los medicamentos diariamente. Toda la administración del tratamiento

debe ser directamente observada (TDO) por el personal de salud o una persona capacitada para tal fin, preferiblemente en el hogar o en la comunidad. La observación también puede hacerla el personal de salud por videollamada, si se dispone de la tecnología de comunicación.

Se recomienda administrar estos medicamentos en presentaciones de dosis fijas combinadas para cada una de las fases del tratamiento. De acuerdo con las guías recientes de la OMS *(7)*, las personas de 12 o más años de edad con tuberculosis pulmonar pueden recibir un régimen acortado de 4 meses de isoniacida (H), rifapentina (P), moxifloxacina (M) y pirazinamida (2HPMZ/2HPM). Este esquema no se recomienda para personas que pesen menos de 40 kg; personas con ciertas formas de tuberculosis extrapulmonar (como meningitis tuberculosa, tuberculosis diseminada, tuberculosis osteoarticular, tuberculosis abdominal); personas con infección por VIH con un recuento de CD4 < 100 células/mm^3; mujeres embarazadas, mujeres en período de lactancia y puérperas *(7)*. En el caso de coinfección con VIH, primero debe iniciarse el tratamiento antituberculosis, con la misma duración que en ausencia de infección por VIH. El tratamiento antirretroviral (TAR) debe comenzar lo antes posible, dentro de las dos semanas siguientes al inicio del tratamiento de la tuberculosis, independientemente del recuento de CD4 (véase también el capítulo 15.)

El tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar es el mismo que el de la tuberculosis pulmonar. En casos de tuberculosis meníngea, se recomienda administrar dexametasona o prednisolona reduciéndola gradualmente durante seis a ocho semanas. En casos de tuberculosis pericárdica, puede administrarse un tratamiento adyuvante inicial con corticosteroides.

Tuberculosis resistente *(8, 9)*

La tuberculosis resistente a medicamentos se puede prevenir si el tratamiento y el seguimiento de los casos de tuberculosis sensible se lleva a cabo correctamente. Si la persona tiene factores de riesgo, por ejemplo, es contacto de un caso con tuberculosis resistente o que falleció por tuberculosis o ha recibido anteriormente tratamiento antituberculosis, es necesario considerar la posibilidad de que tenga tuberculosis resistente a los medicamentos. Se recomienda el uso de una prueba molecular rápida para diagnosticar la tuberculosis y la resistencia, por lo menos a rifampicina, ya que orienta oportunamente el tratamiento apropiado.

La tuberculosis resistente a medicamentos puede ser de distintos tipos, a saber:

1. Tuberculosis farmacorresistente (TB-DR): enfermedad causada por una cepa del complejo *Mycobacterium tuberculosis* que es resistente a cualquier medicamento antituberculosis.
2. Tuberculosis resistente a la rifampicina (TB-RR): enfermedad causada por una cepa del complejo *M. tuberculosis* resistente a la rifampicina. Esas cepas pueden ser sensibles o resistentes a la isoniacida (es decir, tuberculosis

multirresistente [TB-MDR]) o resistentes a otros medicamentos antituberculosis de primera o segunda línea.

3. Tuberculosis multirresistente (TB-MDR): enfermedad causada por una cepa del complejo *M. tuberculosis* resistente a rifampicina e isoniacida.
4. Tuberculosis preextensamente resistente (TB-pre-XDR): enfermedad causada por una cepa del complejo *M. tuberculosis* que es resistente a la rifampicina (y también puede ser resistente a la isoniacida), además de ser resistente al menos a una fluoroquinolona (levofloxacina o moxifloxacina).
5. Tuberculosis extensamente resistente (TB-XDR): enfermedad causada por una cepa del complejo *M. tuberculosis* que es resistente a la rifampicina (también puede ser resistente a la isoniacida) y además es resistente al menos a una fluoroquinolona (levofloxacina o moxifloxacina) y al menos a otro fármaco del "Grupo A" (bedaquilina o linezolid).

Para el tratamiento de la tuberculosis resistente se utilizan medicamentos orales de segunda línea, cuya administración se debe consultar con el comité nacional de expertos en tuberculosis de cada país. La OMS recomienda el uso de esquemas cortos totalmente orales en todos los casos en los que se cumplan las condiciones necesarias del tratamiento. Los esquemas recomendados son:

1. Esquema BPaLM (6 Bdq-Pa-Lzd-M): para pacientes con TB-RR/MDR, en los que se presume o se ha documentado la susceptibilidad a las fluoroquinolonas. Es un régimen totalmente oral de 6 meses de duración compuesto por bedaquilina (Bdq), pretomanid (Pa), linezolid (Lzd) y moxifloxacina (M). Es posible omitir el último y continuar con el régimen BPaL en pacientes con TB-RR/MDR con resistencia confirmada a las fluoroquinolonas.
2. Esquema totalmente oral de 9 meses (4–6 $Bdq_{(6\ m)}$-Lfx/M-Cfz-Z-E-Hh[1]-Eto o $Lzd_{(2\ m)}$/5 Lfx/M-Cfz-Z-E): para pacientes con TB-RR/MDR, en los que se haya excluido la resistencia a fluoroquinolonas; pacientes sin tuberculosis extensa ni tuberculosis extrapulmonar grave; pacientes con menos de 1 mes de exposición a bedaquilina, fluoroquinolonas, etionamida (Eto), linezolid y clofazimina (Cfz). Cuando la exposición es por más de 1 mes, estos pacientes pueden seguir recibiendo este régimen, si se ha descartado la resistencia a los medicamentos específicos con dicha exposición.
3. Esquemas individualizados más largos: para pacientes que no reúnan las condiciones o no hayan obtenido resultados favorables con los regímenes anteriores de 6 o 9 meses; que tengan TB-XDR o que no toleren los fármacos principales de los regímenes anteriores. Estos regímenes tienen una duración mínima de 18 meses y son individualizados, con base en la clasificación jerárquica de los fármacos de segunda línea, de acuerdo con el perfil de farmacorresistencia e historial del paciente. El monitoreo de la respuesta al tratamiento debe realizarse mediante baciloscopia y cultivo, este último con frecuencia mensual.

[1] Hh: isoniacida en dosis altas.

La duración total del tratamiento dependerá del mes de la conversión bacteriológica, que se define como el resultado negativo de dos cultivos consecutivos con un intervalo de al menos 30 días. La fecha del primer cultivo negativo es la fecha de conversión. Todo el tratamiento debe realizarse acompañando de cerca al paciente y supervisando todas sus dosis, idealmente en servicios ambulatorios o comunitarios.

Dados los efectos secundarios de los medicamentos usados para el tratamiento de la TB-DR, es necesario llevar una farmacovigilancia activa de esos efectos.

Tratamiento preventivo de la tuberculosis (TPT) *(10, 11)*

La gran mayoría de las personas con infección por tuberculosis no presenta signos ni síntomas de la enfermedad, pero puede desarrollar tuberculosis activa. Su tratamiento preventivo debe concentrarse en los grupos de población de mayor riesgo:

- Adultos, adolescentes y niños con infección por VIH.
- Contactos (especialmente menores de 5 años de edad) de personas con tuberculosis pulmonar confirmada bacteriológicamente.
- Personas que comienzan tratamiento con medicamentos contra el factor de necrosis tumoral, reciben diálisis, están preparándose para un trasplante de órgano o hemático o tienen silicosis.
- Personas privadas de libertad, personal de salud, inmigrantes de países con alta carga de tuberculosis, personas sin hogar y las que consumen drogas ilícitas.
- Algunos contactos domiciliarios (por ejemplo, niños y personas con VIH) de pacientes con tuberculosis multirresistente.

Antes de administrar el tratamiento preventivo, se debe descartar tuberculosis activa, según los algoritmos recomendados en la normativa nacional. Para el estudio de la infección por tuberculosis se pueden usar las pruebas cutáneas (PPD o Mantoux) y las pruebas de interferón gamma, aunque las últimas no son requisito para iniciar el tratamiento preventivo de personas con infección por VIH o contactos domiciliarios menores de 5 años de edad.

Para la infección por tuberculosis se recomienda uno de los siguientes tratamientos, independientemente del estado de infección por VIH del paciente (cuadro 6.5):

- Isoniacida diariamente durante 6 o 9 meses (6H, 9H).
- Rifampicina sola diariamente durante 4 meses (4R).
- Isoniacida más rifampicina diariamente durante 3 meses (3HR).
- Rifapentina más isoniacida semanalmente durante 3 meses (12 dosis) (3HP).
- Rifapentina más isoniacida diariamente durante 1 mes (28 dosis) (1 HP).
- Levofloxacina diariamente durante 6 meses (para contactos de TB-RR/MDR).

Los esquemas diarios con rifampicina o rifapentina durante 1 mes requieren la evaluación de interacciones con el tratamiento antirretroviral y eventualmente su cambio o ajuste de dosis. El esquema semanal de rifapentina más isoniacida puede administrarse a personas que reciben dolutegravir.

6.19 Tuberculosis (cont.)

Cuadro 6.5 Dosis recomendadas de medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis latente

Esquema	Dosis por edad y franja de peso					
Seis o nueve meses de monoterapia con isoniacida diaria (6H, 9H)[a]	De 10 años de edad en adelante: 5 mg/kg/d Menores de 10 años de edad: 10 mg/kg/d (de 7 a 15 mg)					
Cuatro meses de rifampicina diaria (4R)	De 10 años de edad en adelante: 10 mg/kg/d Menores de 10 años de edad: 15 mg/kg/d (de 10 a 20 mg)					
Tres meses de rifampicina más isoniacida diariamente (3 HR)	Isoniacida De 10 años de edad en adelante: 5 mg/kg/d Menores de 10 años de edad: 15 mg/kg/d (de 10 a 20 mg) Rifampicina De 10 años de edad en adelante: 10 mg/kg/d Menores de 10 años de edad: 10 mg/kg/d (de 7 a 15 mg)					
	Franja de peso	4-7 kg	8-11 kg	12-15 kg	16-24 kg	> 25 kg
	RH 75/50 mg (CDF)	1	2	3	4	Usar presentaciones para adultos

Cuadro 6.5 Dosis recomendadas de medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis latente (cont.)

Esquema	**Dosis por edad y franja de peso**					
Tres meses de rifapentina más dosis alta de isoniacida de mantenimiento (12 dosis) (3HP)	Edad de 2 a 14 años[b]					
	Medicamento y dosificación	10-15 kg	16-23 kg	24-30 kg	31-34 kg	> 34 kg
	Isoniacida 100 mg[b]	3	5	6	7	7
	Rifapentina 100 mg	2	3	4	5	5
	Isoniacida + rifapentina (en CDF) 150 mg/150 mg[c]	2	3	4	5	5
	Edad > 14 años[d]					
	Medicamento y dosificación	30-35 kg	36-45 kg	46-55 kg	56-70 kg	> 70 kg
	Isoniacida 300 mg	3	3	3	3	3
	Rifapentina 150 mg	6	6	6	6	6
	Isoniacida + rifapentina (en CDF) 300 mg/300 mg[c]	3	3	3	3	3

6.19 Tuberculosis (cont.)

Cuadro 6.5 Dosis recomendadas de medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis latente (cont.)

Esquema	Dosis por edad y franja de peso
Un mes de rifapentina más isoniacida diariamente (28 dosis) (1 HP)	De 13 años de edad en adelante (independientemente del peso) Isoniacida 300 mg/d Rifapentina 600 mg/d
Seis meses de levofloxacina diariamente (tratamiento preventivo de la TB MDR)	De 14 años de edad en adelante, según el peso ≤ 45 kg, 750 mg diarios; > 45 kg, 1 g diario Menores de 15 años de edad[e] (intervalo aproximado 15-20 mg/kg diarios, por peso: 5 a 9 kg: 150 mg/d 10 a 15 kg: 200-300 mg/d 16 a 23 kg: 300-400 mg/d 24 a 34 kg: 500-750 mg/d

CDF: combinación de dosis fija.

[a] Un comprimido de la combinación triple que contiene isoniacida 300 mg + piridoxina 25 mg + sulfametoxazol 800 mg + trimetoprima 160 mg (ranurado) es el esquema opcional preferido para personas con infección por VIH a quienes se piensa administrar monoterapia con isoniacida (1 comprimido diario para adultos, la mitad del comprimido para niños mayores de 5 años de edad y un cuarto para menores de 5 años de edad).

[b] Se puede usar la presentación de 300 mg para disminuir el número de comprimidos.

[c] Se prevé que estará disponible en un futuro próximo.

[d] La posología puede variar en adultos y niños en las franjas de peso superpuestas.

[e] Existen comprimidos dispersables de 100 mg de levofloxacina para niños.

6.20 Infecciones de transmisión sexual

El diagnóstico y tratamiento etiológico de las infecciones de transmisión sexual (ITS) no siempre es posible. El abordaje sindrómico (Cuadro 6.6), con base en el reconocimiento de un grupo de signos y síntomas (síndromes), es una estrategia clave de la salud sexual y reproductiva y del control de las ITS. Sin embargo, el cambio continuo del comportamiento epidemiológico de las ITS, así como la disponibilidad de nuevas tecnologías de diagnóstico rápido en el punto de atención, están cambiando su forma de atención. Cada vez más se valoran otros elementos de la atención con apoyo del laboratorio, que tiene especial importancia para las ITS asintomáticas y las recaídas de cada síndrome. Además del tratamiento, debe proporcionarse al paciente consejería para reducir el riesgo de infección, condones y otros métodos de prevención, y ofrecérsele la prueba de diagnóstico de la infección por VIH, de los virus de las hepatitis B y C y de la sífilis. Es importante también ofrecer consejería y tratamiento a la o las parejas del paciente, durante los meses anteriores a la presentación de síntomas, según el síndrome de que se trate.

La prevención y el control de las ITS se basan en las siguientes cinco estrategias principales:

1. Evaluación precisa del riesgo y educación de las personas en riesgo con respecto a las formas de evitar las ITS mediante cambios en las conductas sexuales y el uso de los servicios de prevención recomendados.
2. Vacunación antes de la exposición para las ITS prevenibles por vacunación (Capítulo 19).
3. Identificación de personas con infección asintomática y personas con síntomas asociados a una ITS.
4. Diagnóstico, tratamiento, asesoramiento y seguimiento efectivo de las personas infectadas con una ITS.
5. Evaluación, tratamiento y asesoramiento de las parejas sexuales de las personas infectadas con una ITS.

Tratamiento etiológico

***Neisseria gonorrhoeae* – Gonorrea (infección genital, anorrectal y orofaríngea no complicada)**

Primera opción (incluye embarazadas): según el perfil de sensibilidad local.

Otras opciones (cuando no haya datos de vigilancia de la resistencia de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* a los antimicrobianos), tratamiento dual: ceftriaxona 500 mg/im dosis única **o** cefixima 400 mg/vo, dosis única, ambas **+** azitromicina 1 g/vo dosis única; tratamiento con un solo fármaco: ceftriaxona 250 mg/im dosis única **o** cefixima 400 mg/vo dosis única **o** espectinomicina 2 g/im, dosis única (excluye infección orofaríngea).

Retratamiento: si se sospecha reinfección o falla de un régimen diferente de los recomendados anteriormente, iniciar tratamiento con alguno de los regímenes

recomendados. Si falla alguno de los regímenes recomendados, volver a tratar con: ceftriaxona 500 mg/im **o** cefixima 800 mg/vo dosis única **o** gentamicina 240 mg/im dosis única, todos **+** azitromicina 2 g/vo dosis única **o** espectinomicina 2 g/im, dosis única **+** azitromicina 2 g/vo dosis única (no para infección orofaríngea).

Cuadro 6.6 Tratamiento sindrómico de las infecciones de transmisión sexual y plan de tratamiento

Síndrome	Plan de tratamiento
Hombres Secreción uretral	Tratar como gonorrea y clamidiasis. Tratar a la(s) pareja(s).
Mujeres Flujo vaginal	Tratar como vaginitis (candidiasis, tricomoniasis, vaginosis bacteriana) y evaluar tratamiento como gonorrea y clamidiasis. Tratar gonorrea y clamidia solamente si la pareja tiene flujo uretral. Tratar a la pareja en caso de sospecha de tricomoniasis. En los casos que requieran tratamiento para secreción uretral, tratar también a la(s) pareja(s).
Cervicitis	Tratar como gonorrea y clamidiasis. Tratar a la(s) pareja(s). No aplicar el abordaje sindrómico.
Dolor abdominal/ pelviano	Tratar como enfermedad inflamatoria pelviana: gonorrea, clamidiasis y anaerobios. Tratar a todas las parejas como secreción uretral.
Hombres y mujeres Úlceras genitales	Tratar como sífilis, chancroide y herpes simple. Tratar a la(s) pareja(s).
Bubón inguinal · Con úlceras · Sin úlceras	 Tratar como sífilis y chancroide. Determinar si se trata de lesiones compatibles con herpes genital. Tratar como linfogranuloma venéreo.

***Chlamydia trachomatis* – Clamidia (infección genital y anorrectal no complicada)**

Primera opción: azitromicina 1 g/vo dosis única **o** doxiciclina 100 mg/vo c/12 h por 7 d.

Otras opciones: tetraciclina 500 mg/vo c/6 h por 7 d **o** eritromicina 500 mg/vo c/6 h por 7 d **u** ofloxacina 200-400 mg/vo c/12 h.

Embarazadas: azitromicina 1 g/vo dosis única (primera opción) **o** amoxicilina 500 mg/vo c/8 h por 7 d **o** eritromicina 500 mg/vo c/6 h por 7 d.

Trichomonas vaginalis
Incluye embarazadas: metronidazol 2 g/vo dosis única **o** metronidazol 500 mg/vo c/12 h por 7 d.

Vaginosis bacteriana[1]
Primera opción: metronidazol 500 mg/vo c/12 h por 7 d **o** metronidazol gel 0,75% un aplicador (5 g) intravaginal c/12 h por 5 d **o** clindamicina crema al 2%, un aplicador lleno (5 g) al acostarse por 7 d.
Embarazada o madre lactante: clindamicina 300 mg/vo c/12 h por 7 d **o** metronidazol (embarazada después del segundo trimestre) 500 mg/vo c/12 h por 7 d.
Otras opciones: clindamicina 300 mg/vo c/12 h por 7 d **o** clindamicina óvulos de 100 mg intravaginales al acostarse por 3 d.

***Candida* spp. - Candidiasis vaginal**[2]
Primera opción: miconazol 200 mg supositorio vaginal c/24 h por 3 d **o** clotrimazol crema al 2%, un aplicador (5 g) intravaginal c/12 h por 3 d **o** fluconazol 150 mg/vo dosis única. Embarazada o madre lactante: miconazol 200 mg 1 supositorio vaginal c/24 h por 3 d **o** clotrimazol crema al 1% un aplicador (5 g) diario por 3 d.
Otras opciones: clotrimazol crema al 1% un aplicador (5 g) intravaginal por 7 a 14 d **o** miconazol crema al 2% un aplicador (5 g) intravaginal por 7 d **o** butoconazol crema al 2% c/24 h por la noche por 3 d **o** terconazol crema vaginal al 0,4% por la noche por 7 d.[1]

***Haemophilus ducreyi* - Chancroide**
Primera opción: azitromicina 1 g/vo dosis única **o** ceftriaxona 250 mg/im dosis única. Embarazada, madre lactante o < 16 años de edad: azitromicina 1 g/vo dosis única **o** ceftriaxona 250 mg/im dosis única **o** eritromicina 500 mg/vo c/6 h por 7 d.
Otras opciones: ciprofloxacina 500 mg/vo c/12 h por 3 d **o** eritromicina 500 mg/vo c/6 h por 7 d.

***Chlamydia trachomatis* - Linfogranuloma venéreo**
Primera opción: doxiciclina 100 mg/vo c/12 h por 21 d. Embarazada, madre lactante o < 16 años de edad: eritromicina 500 mg/vo c/6 h por 21 d.
Otras opciones: azitromicina 1 g c/semana por 3 semanas **o** eritromicina 500 mg/vo c/6 h por 21 d. Embarazada, madre lactante o < 16 años de edad: azitromicina 1 g/vo c/semana por 3 semanas.

***Klebsiella granulomatis* - Granuloma inguinal (donovanosis)**
Tratamiento continuo por lo menos por 21 días o hasta que todas las lesiones recuperen completamente el epitelio.

Klebsiella granulomatis (cont.)

Primera opción: azitromicina 1 g/vo c/semana por < 3 semanas hasta la cura total de las lesiones.[3] Embarazada, madre lactante o < 16 años de edad: eritromicina 500 mg/vo c/6 h.

Otras opciones: eritromicina 500 mg/vo c/6 h **o** tetraciclina 500 mg/vo c/6 h **o** trimetoprima/sulfametoxazol 160/800 mg/vo c/12 h **o** ciprofloxacina 750 mg/vo c/12 h. Embarazada, madre lactante o < 16 años de edad: azitromicina 1 g/vo c/semana,[3] hasta la cura total.

Herpes simple genital

Infección primaria[4] (adultos, adolescentes y mujeres embarazadas)

Primera opción: aciclovir 400 mg/vo c/8 h famciclovir 250 mg/vo 3 veces/d **o** valaciclovir 1 g/vo 2 veces/d, todos por 7 a 10 d.

Otras opciones: aciclovir 200 mg/vo 5 veces/d por 10 d.

Infección recurrente, adultos y adolescentes

Primera opción: aciclovir 400 mg/vo c/8 h por 5 d **o** aciclovir 800 mg/vo c/12 h por 5 d.

Otras opciones: famciclovir[5] 250 mg/vo c/12 h por 5 d o valaciclovir[5] 500 mg/vo c/12 h por 3 d.

Infección recurrente, mujeres embarazadas

Aciclovir 400 mg/vo 2 veces/d **o** valaciclovir 500 mg/vo 2 veces/d. Se recomienda empezar el tratamiento en la 36ª semana de gestación.

Infección recurrente (personas con infección por VIH y pacientes con inmunosupresión)

Primera opción: aciclovir 400-800 mg/vo 2 a 3 veces/d por 5 d.

Otras opciones: famciclovir[5] 500 mg/vo c/12 h por 5 d o valaciclovir[5] 500 mg/vo c/12 h por 5 d.

Tratamiento de supresión

Primera opción: aciclovir 400 mg/vo c/12 h **o** valaciclovir[5] 500 mg/vo c/24 h.

Otras opciones: valaciclovir 1 g/vo 1 vez/d **o** famciclovir[5] 250 mg/vo c/12 h.

En casos de enfermedad grave, especialmente en pacientes con inmunosupresión, se puede considerar el uso de tratamiento intravenoso con aciclovir 5-10 mg/kg/iv por 7 d o hasta la resolución clínica.

Enfermedad pélvica inflamatoria

Hay estudios aleatorios que muestran la eficacia de los regímenes parenterales. La experiencia clínica debe guiar las decisiones sobre la transición a tratamiento oral, que habitualmente puede comenzar entre 24 y 48 horas a partir de la mejoría clínica. Si se trata de pacientes con abscesos tuboováricos, se recomienda la observación en el hospital por > 24 h *(12).*

Regímenes parenterales recomendados para tratar enfermedad inflamatoria pelviana[6]

Primera opción: ceftriaxona 1 g/iv/d **+** doxiciclina 100 mg/vo o iv c/12 h **+** metronidazol 500 mg/vo o iv c/12 h **o** cefotetán 2 g/iv c/12 h **+** doxiciclina 100 mg/vo o iv c/12 h **o** cefoxitina 2 g/iv c/6 h **+** doxiciclina 100 mg/vo o iv c/12 h.

Otras opciones: ampicilina/sulbactam 3 g/iv c/6 h **+** doxiclina 100 mg/iv o vo c/12 h **o** clindamicina 900 mg/iv c/8 h **+** gentamicina, dosis de carga iv o im, 2 mg/kgp seguidos de dosis de mantenimiento de 1,5 mg/kgp c/8 h. La última se puede sustituir por una dosis única de 3-5 mg/kgp.

Regímenes intramusculares u orales[7]

Primera opción: ceftriaxona 500 mg/im,[8] dosis única **+** doxiciclina 100 mg/vo 2 veces/d por 14 d, con metronidazol 500 mg/vo 2 veces/d por 14 d.

Otras opciones: cefoxitina 2 g/im **+** probenecid 1 g/vo, ambos en dosis única y administrados simultáneamente **+** doxiciclina 100 mg/vo 2 veces/d por 14 d, **con** metronidazol 500 mg/vo 2 veces/d por 14 d **u** otra cefalosporina de tercera generación (p. ej., ceftizoxima **o** cefotaxima) **+** doxiciclina 100 mg/vo 2 veces/d por 14 d, metronidazol 500 mg/vo 2 veces/d por 14 d.

[1] El tratamiento sindrómico de la mujer no es tan eficaz como el del hombre, pues existen patologías con semiología similar a las infecciones endógenas y a las ITS que no ameritan tratamiento antimicrobiano, como la vaginosis citolítica y la vaginitis inflamatoria descamativa.

[2] No es ITS. Resulta del desequilibrio de la microbiota vaginal, donde hay reducción de cepas de *Lactobacillus* sp. habituales y altas concentraciones de bacterias anaerobias.

[3] Puede extenderse si no se observa cura total al cabo de 10 días de tratamiento.

[4] La Organización Mundial de la Salud recomienda tratar toda infección primaria de herpes.

[5] Determinar costo y disponibilidad de estos medicamentos antes de recetarlos.

[6] Todas las opciones parenterales deberán continuarse hasta 2 días después de la mejoría clínica y siempre se deberá continuar con doxiciclina 100 mg/vo c/12 h hasta completar 14 días de tratamiento antibiótico. En presencia de absceso salpingoovárico, añadir clindamicina 450 mg/vo c/8 h **o** metronidazol 500 mg/vo c/12 h, hasta completar 14 días.

[7] Si a las 72 h de tratamiento oral no se observa respuesta, habrá que revaluar a la paciente, confirmar el diagnóstico y, de ser necesario, administrar tratamiento parenteral.

[8] En casos de pacientes de peso ≥ 150 kg, administrar 1 g de ceftriaxona.

Sífilis

La sífilis es una enfermedad potencialmente sistémica causada por la bacteria *Treponema pallidum*. El paciente puede presentar síntomas y signos de sífilis primaria (chancro o úlcera), secundaria (exantema, lesiones mucocutáneas y linfadenopatías) o terciaria (trastornos neurológicos, oftalmológicos, hipoacusia, gomas). Las sífilis latentes (sin síntomas) se diagnostican por medio de pruebas serológicas. El tratamiento eficaz de esta enfermedad depende de la confirmación

Sífilis (cont.)

diagnóstica mediante pruebas de laboratorio y de la identificación clínica del tipo de sífilis. El diagnóstico de personas asintomáticas es más problemático, debido a la falta de pruebas diagnósticas definitivas. Debe tenerse en cuenta el riesgo de la demora del tratamiento (y la pérdida al seguimiento) al considerar los tipos de pruebas disponibles y la rapidez para obtener los resultados. El embarazo es una situación especialmente crítica, ya que el retraso del tratamiento tiene probabilidad alta (> 50% de los casos) de afectar gravemente al feto o lactante. Los riesgos asociados al tratamiento son bajos y el tratamiento ha demostrado ser sumamente eficaz para reducir la morbilidad y mortalidad perinatal, por lo que sus beneficios exceden los riesgos potenciales de tratar innecesariamente. La extensa experiencia clínica indica que la transmisión intrauterina de la sífilis puede ocurrir en el embarazo muy temprano, por lo que el tratamiento debe administrarse lo antes posible, preferiblemente antes de las 24 semanas de gestación. Además, algunos pacientes sin signos clínicos de sífilis tienen alto riesgo o son vulnerables a la infección y podrían tener infección asintomática. Donde el sistema de atención de la salud lo permita, puede ser beneficioso realizar pruebas serológicas de sífilis a personas asintomáticas (p. ej., hombres que tienen relaciones sexuales con hombres o profesionales del sexo).

Interpretación de las pruebas serológicas de la sífilis *(13, 14)*

Los métodos serológicos para el diagnóstico de sífilis son de dos tipos: no treponémicos y treponémicos. Un resultado positivo de al menos uno de estos tipos de pruebas indica diagnóstico presuntivo. Los resultados positivos de ambos tipos de pruebas serológicas indican diagnóstico confirmado.

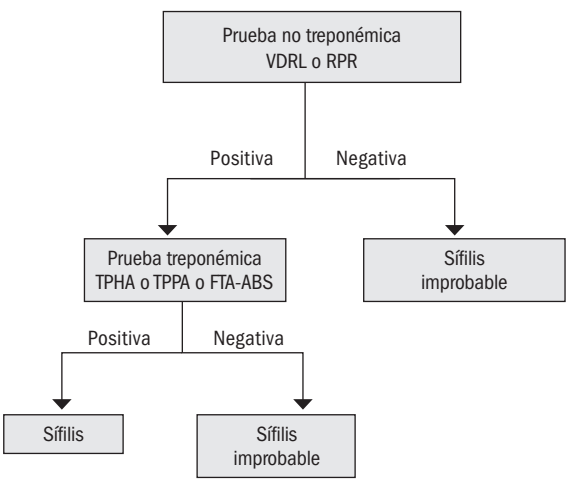
Entre los métodos no treponémicos que se encuentran más ampliamente disponibles y son más utilizados están Venereal Diseases Research Laboratory (VDRL) y el de reagina plasmática rápida (RPR). Estos métodos detectan anticuerpos de inmunoglobulina M o G (IgM o IgG). Son pruebas no específicas y pueden dar resultados falsos positivos en casos de infecciones virales febriles agudas, endocarditis infecciosa y algunas enfermedades autoinmunes. Generalmente los falsos positivos pueden expresar títulos bajos, de menos de 1:4. Las pruebas no treponémicas pueden ser negativas hasta 4 semanas después de la aparición del chancro e igualmente durante la sífilis latente tardía. En la sífilis secundaria, pueden darse resultados falsos negativos por una situación denominada fenómeno de prozona, en el cual la persona tiene la infección con títulos marcadamente elevados, lo cual amerita una nueva prueba con dilución del suero para poder realizar la titulación de los anticuerpos. En la sífilis primaria, la prueba puede repetirse a las 2 y 4 semanas, si la lesión es altamente sospechosa. Una prueba no treponémica negativa tres meses después de la aparición del chancro podría excluir, en la práctica, el diagnóstico de sífilis.

Sífilis (cont.)

Las pruebas treponémicas más frecuentemente utilizadas son el prueba de hemaglutinación de *Treponema pallidum* (TPHA), el prueba de aglutinación de partículas de *Treponema pallidum* (TPPA) y la absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS IgG, FTA-ABS IgM). Estas pruebas son altamente específicas porque detectan anticuerpos particulares contra antígenos treponémicos. Sin embargo, no logran diferenciar sífilis venérea de sífilis endémica (pian, bejel, pinta). Estas pruebas suelen usarse para confirmar los resultados de una prueba no treponémica. Las pruebas treponémicas pueden permanecer positivas toda la vida hasta en 85% de las personas infectadas, independientemente del tratamiento.

Para el diagnóstico de sífilis hay dos tipos de algoritmos que pueden basarse en pruebas no treponémicas, algoritmo tradicional, y en pruebas treponémicas, conocido como algoritmo inverso (diagramas 6.4 y 6.5).

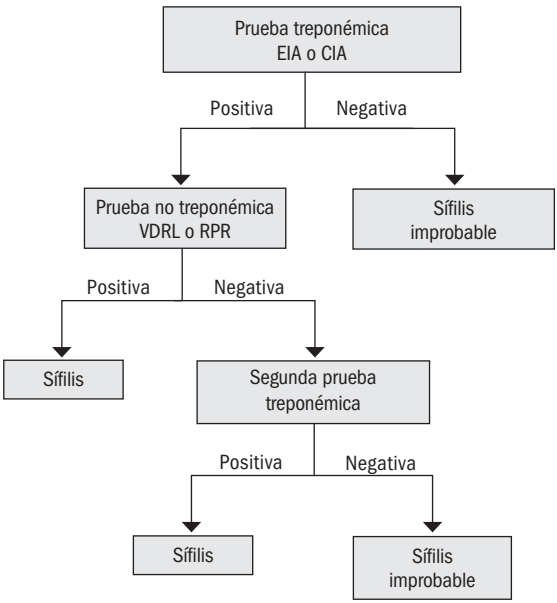
Diagrama 6.4 Algoritmo tradicional para el diagnóstico de sífilis



FTA-ABS: prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes, RPR: reagina plasmática rápida, TPHA: prueba de hemaglutinación de *Treponema pallidum*, TPPA: prueba de aglutinación de partículas para *Treponema pallidum*, VDRL: prueba de detección de sífilis (por su sigla en inglés).

Sífilis (cont.)

Diagrama 6.5 Algoritmo inverso para el diagnóstico de sífilis



CIA: inmunoensayo de conteo; EIA: inmunoensayo enzimático; FTA-ABS: prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (por su sigla en inglés); RPR: reagina plasmática rápida (por su sigla en inglés); TPHA: prueba de hemaglutinación de *Treponema pallidum* (por su sigla en inglés); TPPA: prueba de aglutinación de partículas para *T. pallidum* (por su sigla en inglés); VDRL: prueba de detección de sífilis (por su sigla en inglés).

El uso de pruebas rápidas en el lugar de atención ha mostrado ser útil como estrategia para el tamizaje de la sífilis. Suelen ser pruebas de tipo inmunocromatográficas de flujo lateral, fáciles de realizar y rápidas, que pueden adaptarse a programas de pruebas masivos y tratamiento oportuno. Además, existen pruebas inmunocromatográficas de diagnóstico dual para la infección por VIH y la sífilis. Este último tipo de pruebas pueden realizarse en el sitio de atención, por lo cual se recomiendan para el tamizaje de las poblaciones clave mencionadas anteriormente y las mujeres embarazadas *(15)*.

Sífilis (cont.)

Tratamiento según tipo de sífilis

Primaria, secundaria o latente temprana[1] (menos de 2 años de duración de la infección en adultos o adolescentes): penicilina benzatina[2] 2,4 millones de UI/im dosis única.

Otra opción: penicilina G procaína 1,2 millones de UI/im c/24 h por 10 a 14 d.

Latente tardía (más de 2 años de duración de la infección o infección de duración desconocida) o terciaria (adultos y adolescentes): penicilina benzatina[3] 2,4 millones de UI/im 1 vez por semana por 3 semanas (el intervalo entre dosis no debe exceder 14 d).

Otra opción: penicilina G procaína[2] 1,2 millones de UI/im c/24 h por 20 d.

Neurosífilis (incluye sífilis oftálmica): penicilina cristalina acuosa[4] 3 a 4 millones de UI/iv c/4 h por 10 a 14 d **o** penicilina G procaína 2,4 millones de UI/im c/24 h **+** probenecid 0,5 g/vo c/6 h por 10 a 14 d.

De la embarazada,[1] primaria, secundaria o latente temprana (menos de 2 años de duración de la infección): penicilina benzatina 2,4 millones de UI/im, dosis única.

Otra opción: penicilina G procaína 1,2 millones de UI/im c/24 h por 10 d.

De la embarazada, latente tardía (más de 2 años de duración de la infección o de duración desconocida): penicilina benzatina 2,4 millones de UI/im 1 vez por semana por 3 semanas (el intervalo entre dosis no debe exceder 14 d).

Otra opción: penicilina G procaína 1,2 millones de UI/im c/24 h por 20 d.

No hay otra opción de tratamiento de la paciente embarazada para la sífilis congénita. En caso de alergia a penicilina, desensibilizar. Si hay riesgo de desabastecimiento, la penicilina debe reservarse para el tratamiento de mujeres embarazadas. Si no se cuenta con penicilina, **con cautela**, indicar eritromicina 500 mg/vo c/6 h por 14 d **o** ceftriaxona 1 g/im c/24 h por 10 a 14 d **o** azitromicina 2 g/vo, dosis única. Dado que solo la penicilina cruza la barrera placentaria, será necesario tratar al recién nacido (véase sífilis congénita, a continuación).

Sífilis congénita *(16)*

Sífilis congénita confirmada o recién nacidos clínicamente normales cuyas madres tenían sífilis no tratada, sífilis tratada de manera inadecuada (incluidas aquellas tratadas menos de 30 días antes del parto) o sífilis tratada con regímenes sin penicilina: penicilina benzatina acuosa 100 000–150 000 UI/kg/iv c/24 h por 10 a 15 d **o** penicilina procaína 50 000 UI/kg/iv c/24 h por 10 a 15 d.

Recién nacidos clínicamente normales, cuyas madres tuvieron sífilis tratada adecuadamente y sin signos de reinfección: seguimiento estricto del recién nacido.

Observaciones

El riesgo de transmisión de la sífilis al feto depende de varios factores, incluidos los títulos maternos de las pruebas no treponémicas (p. ej., RPR), el

Sífilis (cont.)
momento del tratamiento materno y el estadio de la infección, por lo que esta recomendación es condicional. Si se proporciona tratamiento, la penicilina G benzatina G 50 000 UI/kg/iv dosis única es una opción.

[1] Si el título de anticuerpos aumenta cuatro veces, no disminuye en por lo menos cuatro títulos en 6 meses o los síntomas persisten o recurren, considerar falla del tratamiento o reinfección y volver a tratar con penicilina benzatina 2,4 millones de UI/im una vez por semana por 3 semanas. Repetir prueba de detección del VIH.
[2] En caso de alergia a la penicilina o desabastecimiento, doxiciclina 100 mg/vo c/12 h por 14 d **o** ceftriaxona 1 g/im c/24 h por 10 a 14 d **o**, en circunstancias especiales, azitromicina 2 g/vo dosis única.
[3] En caso de alergia a la penicilina, referir para desensibilización. Si esto no es posible o hay desabastecimiento de penicilina, doxiciclina 100 mg/vo c/12 h por 30 d.
[4] En caso de alergia a la penicilina, referir para desensibilización.

6.21 Violencia o abuso sexual *(17)*

Ceftriaxona 500 mg/im dosis única **+** metronidazol 2 g/vo dosis única **+** azitromicina 1 g/vo dosis única **o** doxiciclina 100 mg/vo c/12 h por 7 d. Atender los traumas físicos y psicológicos. Ofrecer consejería individual y de pareja, así como servicios de prevención del embarazo. Realizar serología de sífilis, VIH y hepatitis B. Con resultados negativos, repetir serología de sífilis y VIH a las 6, 12 y 24 semanas. Examinar por otras ITS, según el caso y disponibilidad. Considerar profilaxis postexposición para VIH, si se encuentra en la ventana de 72 horas de la relación sexual, y hepatitis B (vacuna e inmunoglobulina) de manera individualizada.

6.22 Otras infecciones bacterianas

Ántrax - Bacillus anthracis
Cutáneo
Adultos: amoxicilina 1 g/vo c/8 h **o** penicilina sódica 1-3 millones de UI/iv c/6 h **o** ciprofloxacina 500 mg/vo c/12 h por 7 a 10 d.
Enfermedad grave (incluye formas meníngeas, pulmonares, gastrointestinales y el contagio por inhalación): ciprofloxacina 400 mg/iv c/12 h **+** penicilina 4 millones de UI/iv c/4 h.
Profilaxis: en caso de sospecha de incidente de bioterrorismo, posible exposición a aerosoles y cuando esté clínicamente indicado, ciprofloxacina 500 mg/vo c/12 h **o** doxiciclina 100 mg/vo c/12 h por 60 d.

Bartonelosis - *Bartonella bacilliformis, B. henselae, Bartonella* spp. *(18)*
Verruga peruana aguda grave: ciprofloxacina 400 mg/iv c/12 h por 3 d; continuar tratamiento con ciprofloxacina 500 mg/vo c/12 h hasta completar 14 d **+** ceftriaxona 2 g/iv c/24 h por 7 a 10 d. Gestantes: cloranfenicol 1 g c/8 h por 5 d, seguido de 500 mg/vo c/6 h hasta completar 14 d **+** ceftriaxona 1 g/iv c/12 h por 10 d.
Verruga peruana aguda no grave: ciprofloxacina 500 mg/vo c/12 h por 14 d. Gestantes, amoxicilina/ácido clavulánico 1 g/vo (de amoxicilina) c/12 h por 14 d.
Fase eruptiva verrucosa: azitromicina 500 mg/vo c/24 h por 7 d. Gestantes, azitromicina 1 g/vo por semana por 3 semanas.
Enfermedad por arañazo de gato: azitromicina 500 mg/vo, 1 dosis, seguida de 250 mg/vo/d por 7 d.
Angiomatosis bacilar o peliosis hepática: doxiciclina 100 mg/vo c/12 h **o** azitromicina 250 mg/vo/d **o** eritromicina 500 mg/vo/d o c/6 h, todos por un mínimo de 3 meses.

Brucelosis - *Brucella abortus, B. suis, B. melitensis* o *B. canis* *(19)*
Niños > 8 años de edad y adultos: doxiciclina 4,4 mg/kg/d, máximo 200 mg/d fraccionados en dos dosis (c/12 h) por 6 semanas.
Niños ≤ 8 años: trimetoprima/sulfametoxazol 10 mg/kg/vo/d (de trimetoprima) en dos dosis fraccionadas (c/12 h), hasta un máximo de 480 mg, por 6 semanas.
En casos de neurobrucelosis o endocarditis, terapia triple con gentamicina 4 mg/kg/iv/d fraccionados en tres dosis (c/8 h) por los primeros 7 a 14 días **+** doxiciclina (**o** trimetroprima/sulfametoxazol) **+** rifampicina 15-20 mg/kg/d, máximo 900 mg/d. Se recomienda continuar el tratamiento por 3 meses.

Fiebre tifoidea
Primera opción: ciprofloxacina 500 mg/vo c/12 h por 10 d (solo en zonas donde las bacterias son totalmente sensibles a quinolonas) **o** cloranfenicol 1 g/vo c/8 h por 3 a 5 d, seguidos de 0,5 g/vo c/8 h, hasta completar 14 d.
Otras opciones: en zonas de resistencia a los fármacos anteriores, ceftriaxona 2 g/iv c/24 h **o** cefixima 200 mg/vo c/12 h por 7 a 14 d **o** azitromicina 1 g/vo/d por un mínimo de 7 d. Gestantes, ceftriaxona 2 g/vo c/24 h **o** amoxicilina 1 g/vo c/6 h por 14 d. Paciente tóxico, administrar los antibióticos recomendados por vía intravenosa **+** dexametasona 3 mg/iv por 1 dosis, infusión durante media hora, seguidos de 1 mg/iv c/6 h por 48 h.

***Helicobacter pylori* (úlcera péptica)**
Primera opción: omeprazol 20 mg/vo c/12 h **+** amoxicilina 1 g/vo c/12 h **+** claritromicina 500 mg/vo c/12 h por 14 d. Alergia a penicilina, metronidazol 500 mg/vo c/12 h **+** claritromicina 500 mg/vo c/12 h por 14 d.

***Helicobacter pylori* (úlcera péptica)** (cont.)
Otras opciones: omeprazol 20 mg/vo c/12 h **+** amoxicilina 1 g/vo c/12 h por 5 d, seguidos de omeprazol 20 mg/vo c/12 h **+** claritromicina 500 mg/vo c/24 h **+** tinidazol 500 mg/vo c/12 h por 5 d (total 10 d). Se puede sustituir la claritromicina por levofloxacina 500 mg/vo c/24 h.
Fracaso del tratamiento: bismuto 140 mg/vo c/6 h **+** tetraciclina 500 mg/vo c/6 h **+** metronidazol 500 mg/vo c/6 h **+** omeprazol 20 mg/vo c/12 h por 10 a 14 d.

Legionelosis - *Legionella pneumophila*
Primera opción: levofloxacina 750 mg/iv c/24 h **o** moxifloxacina 400 mg/iv c/12 h por 10 a 14 d **o** azitromicina 1000 mg/iv c/24 h el primer día, seguidos de 500 mg/iv c/24 h por 7 d.
Otras opciones: doxiciclina 100 mg/vo c/12 h por 7 d. Casos no graves, administrar tratamiento vo con alguno de los mismos fármacos anteriores.

Lepra - *Mycobacterium leprae*
Multibacilar (corresponde a las formas BB, BL y LL, según clasificación de Ridley-Jopling) Adultos: rifampicina 600 mg/vo **+** clofazimina 300 mg/vo una vez al principio de cada mes por 12 meses **+** clofazimina 50 mg/vo/d **+** dapsona 100 mg/vo/d por 12 meses (12 blísteres).
Niños de 10 a 14 años de edad: rifampicina 450 mg/vo **+** clofazimina 150 mg/vo una vez al inicio de cada mes por 12 meses **+** clofazimina 50 mg/vo un día sí un día no **+** dapsona 50 mg/vo/d por 12 meses (12 blísteres).
Niños < 10 años de edad: rifampicina 10 mg/vo/kgp **+** clofazimina 6 mg/vo/kgp una vez al inicio de cada mes por 12 meses **+** clofazimina 1 mg/kg/vo/d **+** dapsona 2 mg/kg/vo/d por 12 meses (12 blísteres).
Paucibacilar (corresponde a las formas TT y BT según la clasificación de Ridley y Jopling) Adultos: rifampicina 600 mg una vez al mes por 6 meses **+** dapsona 100 mg/d por 6 meses (6 blísteres).
Niños de 10 a 14 años de edad: rifampicina 450 mg/vo una vez al mes por 6 meses **+** dapsona 50 mg/vo/d por 6 meses (6 blísteres).
Niños < 10 años de edad: rifampicina 10 mg/kg/vo una vez al mes por 6 meses **+** dapsona 2 mg/kg/vo/d por 6 meses (6 blísteres).

Leptospirosis - *Leptospira* spp.
Formas moderadas y graves (icterohemorrágica o pulmonar), iniciar tratamiento tempranamente: penicilina 1,5 millones de UI c/iv c/6 h **o** doxiciclina 100 mg/iv c/12 h **o** ceftriaxona 1 g/iv/d **o** ampicilina 1 g/iv c/6 h por 7 d.
Profilaxis: doxiciclina 200 mg/vo 1 vez por semana, mientras se mantiene el riesgo de contagio.

Peste - *Yersinia pestis*

Estreptomicina 1 g/im o iv c/12 h **o** gentamicina 2 mg/kg/iv seguidos de 1,7 mg/kg/iv c/8 h **o** doxiciclina 100 mg/iv o vo c/12 h **o** cloranfenicol 500 mg/iv o vo c/6 h por 10 a 14 d.

Neumonía grave, estreptomicina 1 g/im o iv c/12 h **o** gentamicina 5 mg/kg/iv c/24 h.

Los pacientes con neumonía son contagiosos aún 2 a 3 d después de iniciado el tratamiento. Tomar medidas de protección y profilaxis durante la atención de los pacientes.

Referencias – Capítulo 6

1. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med. 2021;47:1181–1247. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y'.
2. Infectious DIseases Society of America Sepsis Task Force. Infectious Diseases Society of America (IDSA) POSITION STATEMENT: why IDSA did not endorse the surviving sepsis campaign guidelines. Clin Infect Dis. 2018;66(10):1631-1635. Disponible en: https://doi.org:10.1093/cid/cix997.
3. Organización Panamericana de la Salud. Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 2: Tamizaje. Tamizaje sistemático de la tuberculosis. Washington D.C.: OPS; 2022. Disponible en: https://doi.org/10.37774/9789275326176.
4. Organización Panamericana de la Salud. Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 2: Tamizaje. Tamizaje sistemático de la tuberculosis. Washington D.C.: OPS; 2022. Disponible en: https://doi.org/10.37774/9789275326220.
5. Organización Panamericana de la Salud. Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 3: Diagnóstico. Métodos de diagnóstico rápido para la detección de la tuberculosis, 2020. Washington, D.C.: OPS; 2022. Disponible en: https://doi.org/10.37774/.
6. Organización Mundial de la Salud. WHO operational handbook on tuberculosis: module 3: diagnosis: rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Ginebra: OMS; 2021. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/9789240030589.
7. Organización Mundial de la Salud. Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: Tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacosensible. Ginebra: OMS; 2022. Disponible en: https://www.who.int/es/publications/i/item/9789240048126.
8. Organización Mundial de la Salud. Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: Tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. Washington D.C.: OPS; 2022. Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/55997.
9. Organización Mundial de la Salud. Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: Tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. Washington, D.C.: OPS; 2022. Disponible en: https://doi.org/10.37774/9789275325612.
10. Organización Panamericana de la Salud. Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 1. Prevención. Tratamiento preventivo de la tuberculosis. Washington D.C.: OPS; 2022. Disponible en: https://doi.org/10.37774/9789275323144.

11. Organización Mundial de la Salud. WHO operational handbook on tuberculosis: module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment. Ginebra: OMS; 2020. Disponible en: https://apps.who.int/iris/handle/10665/331525.
12. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines. 2021. MMWR Recomm Rep. 2021;70(No. RR-4):1-187. Disponible en: http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr7004a1.
13. Organización Mundial de la Salud. Guidelines for the management of symptomatic sexually transmitted infections. Ginebra: OMS; 2021. Disponible en: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/342523/9789240024168-eng.pdf?sequence=1.
14. Organización Mundial de la Salud. WHO guidelines for the treatment of Treponema pallidum (syphilis). Ginebra: OMS; 2016. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/249572/9789241549806-eng.pdf;jsessionid=E2BA29209981AC3642A9F2BB02DA8BE1?sequence=1.
15. Luo Y, XIE y, Xiao Y. Laboratory diagnostic tools for syphilis: current status and future prospects. Front Cell Infect Microbiol. 2021;10:574806. Disponible en: https://doi.org//10.3389/fcimb.2020.574806.
16. Kularatne R. Use of rapid point-of-care diagnostic tests for the elimination of congenital syphilis: what is the evidence? Southern African Journal of Infectious Diseases. 2018;33(5):a143. Disponible en: https://doi.org/10.4102/sajid.v33i5.143. https://doi.org//10.1080/23120053.2018.1512550.
17. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines. MMWR Recomm Rep. 2021;70(4). Disponible en: https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/STI-Guidelines-2021.pdf.
18. Tarazona FA, Maguiña VC, López de Guimaraes D, Montoya LM, Pachas CP. Terapia antibiótica para el manejo de la bartonelosis o enfermedad de Carrión en eL Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2006;23(3):188-200.
19. Academia Estadounidense de Pediatría. Committee on Infectious Diseases. En: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. Red Book 32nd Edition: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics: 2021:238-240.

Bibliografía – Capítulo 6

Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective endocarditis in adults: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation. 2015;132(15):1435-1486. Disponible en: http://circ.ahajournals.org.

Bennett JE, Dolin R and Blaser J. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practices of infectious diseases. 8.ª ed. Churchill, Livingstone: Elsevier; 2015 (volúmenes 1 y 2).

Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(9):CD004405. Disponible en: https://doi.org//10.1002/14651858.CD004405.pub5.

Chu VH, Park LP, Athan E, Delahaye F, Freiberger T, Lamas C, et al; International Collaboration on Endocarditis (ICE) Investigators. Association between surgical indications, operative risk, and clinical outcome in infective endocarditis: a prospective study from the International Collaboration on Endocarditis. Circulation. 2015;131(2):131-40. Disponible en: https://doi.org//10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012461.

Clifford McDonald L, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clinical Infectious Diseases. 2018;66(7):e1–e48. Disponible en: https://doi.org/10.1093/cid/cix1085.

Crump JA, Sjolund-Karlsson M, Gordon MA, Parry CM. Epidemiology, clinical presentation, laboratory diagnosis, antimicrobial resistance, and antimicrobial management of invasive Salmonella infections. Clin Microbiol Rev. 2015;28(4):901–937. Disponible en: https://doi.org//10.1128/CMR.00002-15.

Dever JB, Sheikh MY. The clinical management of abdominal ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: a review of current guidelines and recommendations. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41:1116–1131. Disponible en: https://doi.org/10.1111/apt.13172.

Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, Saag MS, Pavia AM. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2018. 48.a edición. Sperryville: Antimicrobial Therapy, Inc.; 2018.

Glimaker M, Sjolin J, Akesson S, Naucler P. Lumbar puncture performed promptly or after neuroimaging in acute bacterial meningitis in adults: A prospective national cohort study evaluating different guidelines. Clin Infect Dis. 2018;66(3):321328. Disponible en: https://doi.org//10.1093/cid/cix806.

Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Cardiología y revisores expertos para la guía ESC 2015 sobre endocarditis infecciosa y Comité de Guías de la Revista Española de Cardiología. Comentarios a la guía ESC 2015 sobre el tratamiento de la endocarditis infecciosa a SEC. Rev Esp Cardiol. 2016;69(1):7-10. Disponible en: https://doi.org//10.1016/j.recesp.2015.12.001.

Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis of the ESC. Endorsed by: EACTS, EANM. Eur Heart J. 2015;36:3075-123. Disponible en: https://doi.org//10.1093/eurheartj/ehv319.

Leffler DA, Lamont JT. Clostridium difficile infection. N Engl J Med. 2015;372(16):1539-48. Disponible en: https://doi.org//10.1056/NEJMra1403772.

Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, e al. The Surgical Infection Society revised guidelines on the management of intra-abdominal infection. Surg Infect (Larchmt). 2017;18(1):1-76. Disponible en: https://doi.org//10.1089/sur.2016.261.

McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, Dubberke ER, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America 2018;66(7):e1-e48. Disponible en: https://doi.org/10.1093/cid/cix1085.

Parente DM, Cunha CB, Mylonakis E, Timbrook TT. The clinical utility of methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) nasal screening to rule out MRSA pneumonia: a diagnostic meta-analysis with antimicrobial stewardship implications. CID. 2018;67(1):1-7. Disponible en: https://doi.org/10.1093/cid/ciy408.

Piano S, Fasolato S, Salinas F, Romano A, Tonon M, Morando F, et al. The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: results of a randomized, controlled clinical trial. Hepatology. 2016;63(4):1299-309. Disponible en: https://doi.org//10.1002/hep.27941.

Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015(8):CD007577. Disponible en: https://doi.org//10.1002/14651858.CD007577.

Sáfadi MA, O'Ryan M, Velenzuela MT, Brandileone MC, Gorla MC, de Lemos AP, et al. The current situation of meningococcal disease in Latin America and updated Global Meningococcal Initiative (GMI) recommendations. Vaccine. 2015;27;33(48):6529-36. Disponible en: https://doi.org//10.1016/j.vaccine.2015.10.055.

Sartelli M, Weber, DG, Ruppé E, et al. Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA). World J Emerg Surg. 2016;11(33). Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13017-016-0089-y.

Sheu CC, Chang YT, Lin SY, Chen YH, Hsueh PR. Infections caused by carbapenem resistant Enterobacteriaceae: An update on therapeutic options. Front. Microbiology. 2019:10(80). Disponible en: https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00080.

Shizuma T. Spontaneous bacterial and fungal peritonitis in patients with liver cirrhosis: A literature review. World J Hepatol. 2018;10(2):254-266. Disponible en: https://doi.org//10.4254/wjh.v10.i2.254.

7. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE NIÑOS Y ADULTOS CON CÁNCER Y NEUTROPENIA FEBRIL

La presencia de fiebre y neutropenia en un paciente con cáncer y en quimioterapia constituye una urgencia desde el punto de vista de la infectología. Se define como paciente neutropénico al que tiene un recuento absoluto de neutrófilos de < 1000/mm^3; neutropénico grave, si ese recuento es de < 500/mm^3 o se espera que llegue a < 500/mm^3 en las 48 horas siguientes. La neutropenia profunda corresponde a un recuento de neutrófilos < 100/mm^3. Se considera neutropenia prolongada si se mantiene por 7 o más días. Son varios los criterios para determinar la presencia de fiebre en esta categoría de pacientes. La Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas la define como temperatura oral > 38,3 °C en una ocasión o temperatura de 38 °C durante al menos 1 hora. No se recomienda tomar la temperatura rectal. La fiebre del paciente neutropénico que ha recibido quimioterapia, en especial si el número de neutrófilos es < 100/mm^3, puede ser el único signo de infección y constituye una urgencia médica, aunque los clínicos han de tener presente que los pacientes con neutropenia grave o profunda pueden presentar infecciones en un estado afebril o hipotérmico. La pronta aproximación al diagnóstico y el inicio precoz de tratamiento antibiótico han modificado favorablemente la supervivencia de pacientes con neutropenia.

La prevención y el tratamiento adecuado de la neutropenia febril son importantes para evitar complicaciones graves y la mortalidad. La profilaxis antimicrobiana es una intervención que puede disminuir el riesgo de infección en pacientes con inmunosupresión, por lo que se recomienda la evaluación sistemática de los pacientes en riesgo de neutropenia febril.

7.1 Evaluación del paciente en riesgo de neutropenia febril

La evaluación de estos pacientes debe llevarse a cabo mediante la identificación de factores relacionados con el paciente, con la neoplasia o con el tratamiento (cuadro 7.1), con el fin de indicar la profilaxis adecuada, según las condiciones del paciente (cuadro 7.2).

En pacientes neutropénicos, los síntomas específicos son raros, la fuente de infección se encuentra únicamente en 20% a 30% de los casos, la duración del tratamiento es distinta y la variedad de microorganismos involucrados puede ser más amplia.

Cuadro 7.1 Factores para evaluar el riesgo de neutropenia febril

Factores relacionados con características del paciente	
Factor	Efecto en el riesgo
Edad avanzada	⬆ Si edad > 65 años
Situación funcional	⬆ Si ECOG[a] ≥ 2
Estado nutricional	⬆ Si albúmina < 3,5g/dl
Episodio de neutropenia febril anterior	⬆ Si episodio en ciclos previos
Comorbilidades	⬆ Con una, dos o tres enfermedades concomitantes, 27%, 67% y 125%, respectivamente
Factores relacionados con enfermedad tumoral de base	
Diagnóstico, de mayor a menor riesgo	Diagnóstico-Tasas NF (%, IC 95%)[b] ■ Leucemia aguda: 85,0-95,0 ■ Linfoma de alto grado: 35,0-71,0 ■ Sarcoma de tejidos blandos: 27,0 (IC 95%, 19,0-34,5) ■ Mieloma, linfoma no-Hodgkin: 26,0 (IC 95%, 22,0-29,0) ■ Carcinoma de células germinales: 23,0 (IC 95%, 16,6-29,0) ⬆ Si estadio avanzado (≥ 2) ⬆ Si no hay remisión ⬇ Si hay respuesta completa o parcial al tratamiento, mayor riesgo en casos de leucemia que en los de tumores sólidos ⬆ Si tumor persistente, refractario o progresión, a pesar del tratamiento

Cuadro 7.1 Factores para evaluar el riesgo de neutropenia febril (cont.)

Factores relacionados con el tratamiento oncológico	
Régimen citotóxico	⬆ Si se administran regímenes de quimioterapia específicos por encima de una dosis determinada[c]
Intensidad de la dosis	⬆ Si se administraron 85% de las dosis programadas
Grado y duración de la mucositis oral o gastrointestinal	⬆ Si mucositis ≥ 3 (dolor intenso que impide la deglución, según clasificación del Instituto Nacional del Cáncer, EUA)
Grado y duración de la citopenia	Neutropenia profunda, prolongada: ≤ 100/ml neutrófilos durante ≥ 7 días

EUA: Estados Unidos de América, NF: neutropenia febril.

[a] ECOG: Escala funcional del *Eastern Cooperative Oncologic Group*. Estados funcionales: 1, paciente asintomático; 2, paciente sintomático, pero completamente ambulatorio; 3, paciente sintomático, < 50% del tiempo en cama durante el día; 4, paciente sintomático, > 50% del tiempo en cama durante el día, pero no encamado totalmente; 5, paciente encamado, y 6, muerte.

[b] Figuran solo las cinco primeras causas (para más información, véase la fuente del cuadro).

[c] Antraciclinas en dosis > 90 mg/m^2; cisplatino en dosis > 100 mg/m^2; ifosfamida en dosis > 9 g/m^2; ciclofosfamida en dosis > 1 g/m^2; etopósido en dosis > 500 mg/m^2; citarabina en dosis > 1 g/m^2; densidad de dosis alta: antraciclina **+** taxano y ciclofosfamida **o** gemcitabina, para cáncer de mama.

Fuente: adaptado de Taplizt et al. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2018;36(30):3043-3054. Disponible en: https://doi.org//10.1200/JCO.18.00374.

Cuadro 7.2 Recomendaciones de profilaxis antimicrobiana, según la condición del paciente[a]

Profilaxis antibacteriana		
Pacientes con:	**Recomendación**	**Duración**
Alto riesgo de neutropenia febril (cuadro 7.1, anterior) o neutropenia profunda y prolongada	Fluoroquinolonas	Por la duración esperada de la neutropenia.
Profilaxis antifúngica		
Pacientes con:	**Recomendación**	**Duración**
Alto riesgo de neutropenia febril (cuadro 7.1, anterior) o neutropenia profunda y prolongada Enfermedad de injerto contra huésped	Triazol oral **o** equinocandina parenteral **o** anfotericina (en pacientes con antecedentes de mucormicosis). Triazol eficaz contra mohos, si el riesgo de aspergilosis > 6%, pacientes con leucemia aguda mieloide o síndrome mielodisplásico o durante el tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped.	Por la duración esperada de la neutropenia.
Quimioterapia asociada con riesgo de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* ≥ 3,5%[b]	Profilaxis con trimetoprima/sulfametoxazol.	Reconstitución posmieloide o injerto después del trasplante de células madre, particularmente ante aumento de inmunosupresión (para el tratamiento de enfermedad de injerto contra huésped). Duración esperada del tratamiento con corticoides o temozolomida.

Cuadro 7.2 Recomendaciones de profilaxis antimicrobiana, según la condición del paciente[a] (cont.)

Profilaxis antiviral		
Pacientes con:	**Recomendación**	**Duración**
Seropositividad al virus del herpes simple en paciente que va a recibir trasplante de células madre o tratamiento de inducción para leucemia	Análogo de los nucleósidos (p. ej., aciclovir o valaciclovir).	Hasta la recuperación del recuento de glóbulos blancos o resolución de la mucositis, lo que sea más tarde.
Con riesgo de reactivación del VHB (HBsAg (+) y anti-HBc (+); si HBsAg (-) y anti-HBc (+)[c]	Inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa (entecavir o tenofovir).	Durante el tratamiento y 6 a 12 meses después de completar el tratamiento contra el cáncer.
Tratamiento con quimioterapia y contactos en el hogar	Administración de la vacuna inactivada de la influenza para los contactos del hogar y personas que proporcionan atención de la salud al paciente.	
Adulto, paciente oncológico y con inmunosupresión	Véanse las recomendaciones de vacunación para paciente inmunosuprimido (capítulo 19).	

[a] Las dosis de los antibióticos se pueden consultar en el cuadro 7.3.

[b] Pacientes en tratamiento con > 20 mg/d de prednisolona (o equivalente) durante uno o más meses, los tratados con análogos de bases de la purina o pacientes que reciben temozolomida concomitantemente con radioterapia.

[c] Para más información, véase: Huang JP, Somerfield MR, Alston-Johnson DE, et al. Hepatitis B virus screening for patients with cancer before therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion.

Fuente: adaptado de Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2018 Oct 20;36(30):3043-3054. Disponible en: https://doi.org//10.1200/JCO.18.00374.

Al detectarse un paciente con fiebre dentro de las 6 semanas de haber recibido quimioterapia, deberá clasificarse, según el riesgo de infección sistémica, en grupos de bajo y alto riesgo de infección grave (cuadros 7.4 a 7.7), mientras se procede simultáneamente a realizar los estudios diagnósticos y se inicia tratamiento empírico. Los pacientes con bajo riesgo de infección grave podrían tratarse de manera ambulatoria (diagramas 7.1 a 7.3).

7.2 Recomendaciones para el tratamiento inicial del paciente con fiebre y neutropenia, según grupo de edad y condición del paciente

Las pruebas diagnósticas iniciales incluyen analítica de sangre con recuento celular completo, panel metabólico, hemocultivos, cultivos de orina o de otras muestras, si está clínicamente indicado, y radiografía de tórax. En presencia de clínica respiratoria, panel viral para virus respiratorios. Todavía no hay evidencia que respalde el uso de procalcitonina en esta población. En todo paciente con neutropenia febril y en ausencia de otra explicación, se ha de suponer etiología bacteriana.

Tratamiento empírico inicial

Nota: la primera dosis de antibiótico se debe administrar en la primera hora a partir del diagnóstico. Las dosis de antibióticos para el tratamiento de neutropenia febril figuran en el cuadro 7.3.

Niños, paciente no séptico, de bajo riesgo

Primera opción: ceftriaxona **+** amikacina.

Otras opciones: ciprofloxacina **o** levofloxacina **+** amoxicilina/clavulanato.

Niños, paciente séptico o de alto riesgo

Paciente sin foco de riesgo, ceftazidima **o** cefepima **o** piperacilina/tazobactam, todos **+** amikacina; paciente con foco de riesgo[1] meropenem (**o** imipenem) **+** amikacina.

Adultos, paciente no séptico, de bajo riesgo

Administrar una dosis de cefepima **o** imipenem **o** meropenem, observar durante 4 o más horas y, si el paciente se mantiene clínicamente estable, continuar tratamiento ambulatorio con:

Primera opción: ciprofloxacina **+** amoxicilina/clavulanato. En caso de alergia a penicilina, tratamiento hospitalario.

[1] Celulitis o absceso perianal, enteritis, gingivitis necrosante, celulitis facial, neumonía, sepsis, síndrome de distrés respiratorio agudo.

Adultos, paciente séptico o de alto riesgo

Primera opción: cefepima **o** imipenem **o** meropenem **o** piperacilina/tazobactam, todos **+** amikacina.

Otras opciones: ceftriaxona **+** amikacina. Ajustar los antimicrobianos con base en radiografía, clínica específica o cultivo, por ejemplo:

- agregar aminoglucósido y cambiar a carbapenemes en caso de neumonía o bacteriemia por microorganismos gramnegativos resistentes (hospitalización en las últimas 4 a 12 semanas, historia de infecciones con microorganismos multirresistentes) o bacteriemia grampositiva **o**
- agregar metronidazol en caso de enterocolitis o infección perirrectal.

Considerar agregar vancomicina **o** daptomicina **o** linezolid ante factores de riesgo específicos, por ejemplo:

- evidencia de sepsis, que incluya choque, hipotensión, émbolos sépticos, mala perfusión distal, dificultad respiratoria sin explicación o hipoxemia;
- neumonía documentada por radiografía de tórax (la daptomicina está contraindicada);
- hemocultivo positivo para bacteria grampositiva, antes de que se disponga de su identificación;
- sospecha de infección grave relacionada con catéter (el linezolid está contraindicado);
- infección de piel y partes blandas;
- colonización por cepas de neumococo resistentes a penicilina-cefalosporinas, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina o enterococo resistente a vancomicina;
- mucositis grave (criterios: mucositis fibrinosa confluente, ulceración, dolor, necrosis, hemorragia que aumenta el riesgo de infección estreptocócica, particularmente por cepas de *Streptococcus* grupo viridans), profilaxis con quinolonas (por ejemplo, ciprofloxacina) antes del inicio del cuadro febril o tratamiento empírico con ceftazidima.

Si se agregó vancomicina u otro antibiótico contra bacterias grampositivas al régimen terapéutico inicial, debe suspenderse al cabo de 2 o 3 días, de no haber crecimiento de esas bacterias.

Otras consideraciones

Adecuar el tratamiento según los resultados de hemocultivos o cultivos de sitios específicos de infección: neumonía, tracto urinario, tejidos blandos y otros, de acuerdo con las recomendaciones específicas de esta misma guía.

Tratamiento antifúngico o antiviral, consultar a especialista en enfermedades infecciosas.

Cuadro 7.3 Dosis diarias de antimicrobianos para la profilaxis y neutropenia febril en niños y adultos

Antimicrobiano intravenoso	Niños	Adultos
Amikacina[a]	15-20 mg/kg c/24 h (hasta 1,5 g/d)	15 mg/kg c/24 h
Anfotericina B liposomal	3 mg/kg c/24 h	3 mg/kg c/24 h
Anfotericina (complejo lipídico)	5 mg/kg c/24 h	5 mg/kg c/24 h
Anfotericina (desoxicolato)	0,5-1 mg/kg c/24 h	0,5-1 mg/kg c/24 h
Caspofungina	< 12 años de edad, 50 mg/m^2 c/24 h	70 mg el primer día; después, 50 mg c/24 h
Cefepima	100 -150 mg/kg fraccionados en tres dosis c/8 h	2 g c/8 h
Cefotaxima	-	1 g c/8 h
Ceftriaxona	100 mg/kg	2 g c/12 h
Ceftazidima	150 mg/kg c/8 h	2 g c/8 h
Daptomicina[b]	1 a 6 años de edad, 12 mg/kg c/24 h 7 a 11 años de edad, 9 mg/ kg c/24 h 11 a 17 años, 7 mg/kg c/24 h	6 mg/kg c/24 h
Fluconazol	6-10 mg/kg c/24 h	400-800 mg c/24 h
Imipenem	< 3 años de edad, 25 mg/kg c/6 h ≥ 3 años de edad 15 mg/kg c/6 h	0,5 mg-1 g c/6 a 8 h
Linezolid	> 28 d a 12 años de edad: 30 mg/kg fraccionados en tres dosis c/8 h	600 mg c/12 h
Meropenem	60 mg/kg c/8 h	0,5-1 g c/6 a 8 h
Piperacilina/ tazobactam	240 mg/kg de piperacilina con 30 mg/kg de tazobactam c/6 h	4 g de piperacilina con 500 mg de tazobactam c/6 a 8 h
Vancomicina	40 mg/kg c/12 h	1 g c/12 h

Cuadro 7.3 Dosis diarias de antimicrobianos para la profilaxis y neutropenia febril en niños y adultos (cont.)

Antimicrobiano intravenoso	**Niños**	**Adultos**
Voriconazol[a]	< 12 años de edad: 7 mg/kg c/12 h	6 mg/ kg c/12 h el primer día, seguidos de 4 mg/kg c/12 h
Teicoplanina	10 mg/kg c/24 h (administrar dos dosis el primer día de tratamiento)	600-1200 mg c/24 h (600 mg c/12 h el primer día de tratamiento)
Antimicrobiano oral	**Niños**	**Adultos**
Aciclovir	20 mg/kg c/6 h	400 mg c/8 h
Amoxicilina/ clavulanato	0 a 2 años de edad (peso ≤ 12 kg): 75-100 mg/kg/d (de amoxicilina), en suspensión de 100/12,5 mg fraccionados en tres tomas iguales c/8 h > 2 a 12 años: 40 mg/kg/d en suspensión de 100/12,5 mg o 125/31,25 mg o 250/62,5 mg, fraccionados en tres tomas iguales c/8 h; infección grave: 80 mg/kg/d; esta dosis solo en suspensión de 100/12,5 mg, fraccionados en tres tomas iguales c/8 h	1 g/125 mg c/8 a 12 h
Cefixima	8 mg/kg c/24 h	400 mg c/12 h
Ciprofloxacina	30 mg/kg c/12 h	500 mg c/12 h
Levofloxacina	Edad > 28 d, 16-20 mg/kg fraccionados en 2 dosis c/12 h (dosis máxima 750 mg c/24 h)	750 mg c/24 h
Linezolid	Edad > 28 d a 12 años: 30 mg/kg fraccionados en tres dosis c/8 h	600 mg c/12 h
Moxifloxacina	-	400 mg c/24 h

Cuadro 7.3 Dosis diarias de antimicrobianos para la profilaxis y neutropenia febril en niños y adultos (cont.)

Antimicrobiano oral	Niños	Adultos
Trimetoprima/ sulfametoxazol	-	800/160 mg/vo c/12 h (dosis para profilaxis)
Valaciclovir	2 a 18 años de edad, 60 mg/kg fraccionados en 3 dosis c/8 h	500 mg c/12 h

[a] Ajustar según niveles séricos para confirmar niveles terapéuticos y evitar toxicidad.
[b] Infusión en 30 minutos, no bolo.

Fuente: adaptado de Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2018;36(30):3043-3054. doi: 10.1200/JCO.18.00374.

Cuadro 7.4 Criterios clínicos adicionales que excluyen a los pacientes con neutropenia febril del tratamiento ambulatorio inicial

Categoría	Criterio
Cardiovascular	Presíncope o síncope con testigos Hipertensión acelerada Empeoramiento o reaparición de hipotensión Fallo cardíaco sin controlar, arritmias o angina Sangrado clínicamente relevante Derrame pericárdico
Hematológico	Trombocitopenia grave (< 10 000/µl) Anemia (Hb < 7g/dl o hematocrito < 21%) Recuento de neutrófilos totales < 100/µl o duración esperada mayor de 7 d Trombosis venosa profunda o tromboembolia pulmonar
Gastrointestinal	Incapacidad de tragar medicamentos orales Inicio o empeoramiento de diarrea clínicamente relevante Melena, rectorragia (no relacionada con hemorroides) o hematemesis Dolor abdominal Ascitis

Cuadro 7.4 Criterios clínicos adicionales que excluyen a los pacientes con neutropenia febril del tratamiento ambulatorio inicial (cont.)

Categoría	Criterio
Hepático	Alteración de la función hepática (niveles de aminotransferasas cinco veces lo normal) o empeoramiento de los valores de las aminotransferasas clínicamente relevante Bilirrubina > 2,0 mg/dl o incremento del nivel de bilirrubina clínicamente relevante
Infeccioso	Localización anatómica clara (por ej., síntomas de neumonía, celulitis, dolor abdominal, alteración de la imagen o cultivos microbiológicos positivos) Cualquier evidencia que sugiera sepsis Alergia a los antimicrobianos indicados para tratamiento ambulatorio Antibióticos administrados en las 72 horas anteriores Infección intravascular del catéter
Neurológico	Estado mental alterado, alteraciones sensoriales o convulsiones Presencia o sospecha de infección del sistema nervioso central o meningitis no infecciosa Presencia o sospecha de compresión de la médula espinal Déficit neurológico nuevo o que empeora
Pulmonar/ torácico	Taquipnea o hipopnea Hipoxemia, hipercapnia Neumotórax o derrame pleural Presencia de un nódulo pulmonar cavitado o imágenes que sugieran un proceso activo intratorácico
Renal	Deterioro de la función renal (depuración de creatinina < 30 ml/min u oliguria o empeoramiento de la función renal clínicamente relevante) Inicio de hematuria macroscópica Obstrucción urinaria o nefrolitiasis Deshidratación Alteraciones hidroelectrolíticas, acidosis, alcalosis clínicamente relevantes, que requieran intervención médica

Cuadro 7.4 Criterios clínicos adicionales que excluyen a los pacientes con neutropenia febril del tratamiento ambulatorio inicial (cont.)

Categoría	Criterio
Otros	Presencia de una alteración importante de disfunción orgánica, comorbilidades, signos vitales, signos o síntomas clínicos o datos de laboratorio o de imagen.
	Cualquier empeoramiento clínico de disfunción orgánica, comorbilidades, signos vitales, signos o síntomas clínicos o datos de laboratorio o de imagen, según determine el médico tratante
	Fragilidad física o médica, según determine el médico tratante
	Embarazo o lactancia
	Necesidad de controlar el dolor con fármacos intravenosos
	Fracturas, lesiones o necesidad de radioterapia urgente

Fuente: adaptado Taplizt RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update, 2018. J Clin Oncol. 2018;36(30):3043-3054.

Cuadro 7.5 Puntaje de la Asociación Multinacional para los Cuidados de Apoyo en el Cáncer (MASSC) para detectar a los pacientes con neutropenia febril con bajo riesgo de complicaciones médicas

Características	Puntaje[a]
Carga de fiebre neutropénica sin síntomas o con síntomas leves[b]	5
Sin hipotensión (presión arterial sistólica > 90 mmHg)	5
Sin enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4
Tumor sólido o cáncer hematológico sin infección fúngica previa[c]	4
Sin deshidratación que requiera fluidos parenterales	3
Carga de fiebre neutropénica con síntomas moderados[b]	3
Paciente ambulatorio	3
Edad < 60 años	2

[a] El puntaje máximo es 26. Un puntaje > 21 indica riesgo bajo de complicaciones médicas.

[b] Carga de enfermedad febril neutropénica se refiere al estado clínico general del paciente afectado por el episodio de fiebre neutropénica. Se debe evaluar según la escala siguiente: asintomático o síntomas leves (5 puntos), síntomas moderados (3 puntos) y síntomas graves o moribundo (0 puntos). Los puntos 3 y 5 no son acumulados.

[c] Enfermedad fúngica previa demostrada o infección tratada empíricamente como fúngica.

Cuadro 7.6 Grupos de Talcott para la estratificación del riesgo de complicaciones médicas por fiebre neutropénica

Grupo	Características
I	Pacientes hospitalizados (en el momento de inicio de la fiebre)
II	Pacientes ambulatorios con comorbilidad que requiera, por sí misma, hospitalización
III	Pacientes ambulatorios sin comorbilidad, pero con cáncer sin controlar
IV[a]	Pacientes ambulatorios con cáncer controlado y sin comorbilidad

[a] El grupo IV se considera de bajo riesgo.

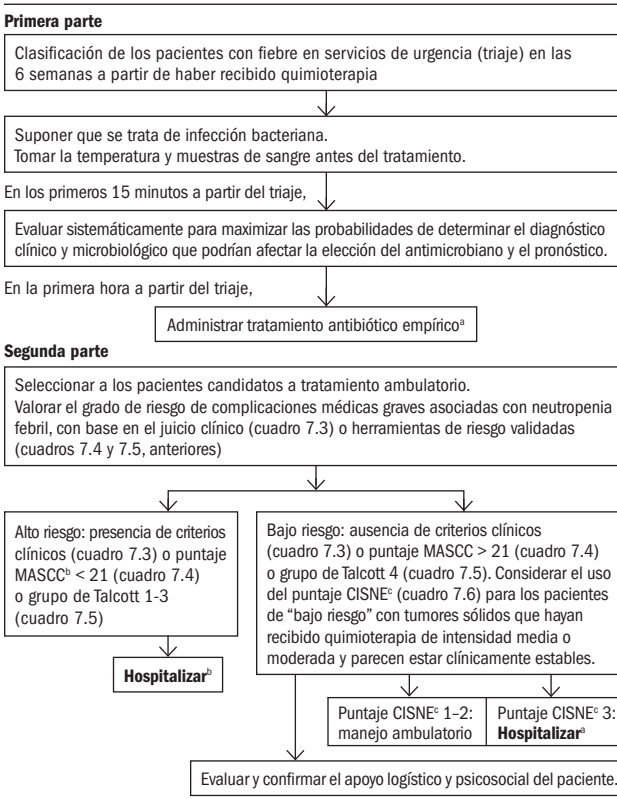
Cuadro 7.7 Índice clínico de neutropenia febril estable (CISNE, por sus siglas en inglés)

Variable[a]	Puntaje
Estado funcional ECOG[b] ≥ 2	2
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1
Enfermedad cardiovascular crónica	1
Mucositis grado ≥ 2 (según la clasificación del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos)	1
Monocitos < 200/µl	1
Hiperglicemia de estrés	2

[a] Las seis variables se integran en un puntaje de 0 a 8, que clasifica a los pacientes en tres grupos pronósticos: bajo riesgo (0 puntos), intermedio (1 a 2 puntos) y alto (≥ 3 puntos).

[b] ECOG: Escala funcional del *Eastern Cooperative Oncologic Group*. Estados funcionales: 1, paciente asintomático; 2, paciente sintomático, pero completamente ambulatorio; 3, paciente sintomático, < 50% del tiempo en cama durante el día; 4, paciente sintomático, > 50% del tiempo en cama durante el día, pero no encamado totalmente; 5, paciente encamado; y 6, muerte.

Diagrama 7.1 Recomendaciones para el manejo inicial del paciente adulto con fiebre y neutropenia

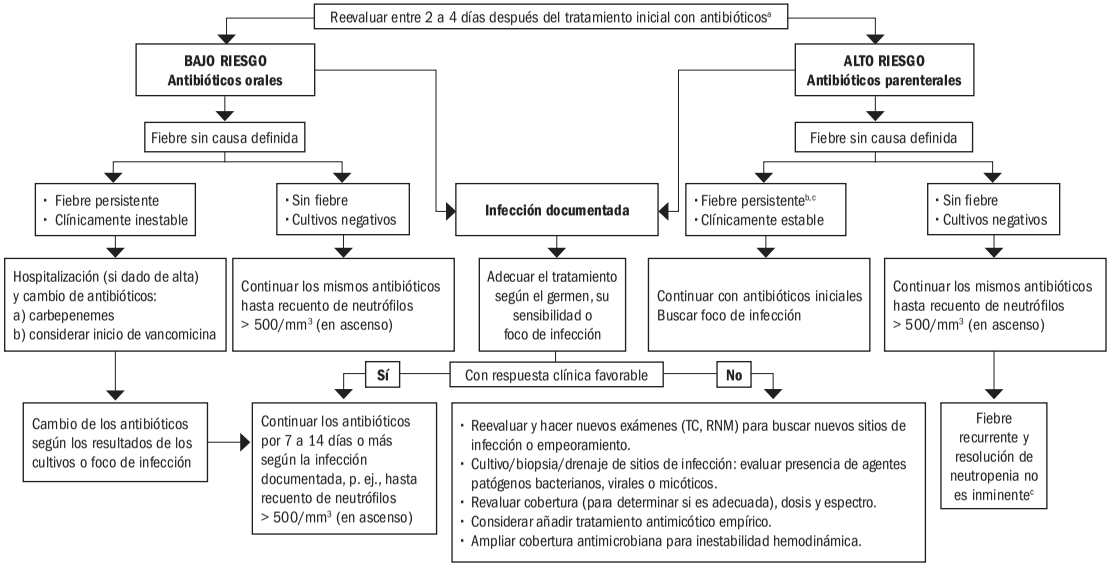

Primera parte
Clasificación de los pacientes con fiebre en servicios de urgencia (triaje) en las 6 semanas a partir de haber recibido quimioterapia
Suponer que se trata de infección bacteriana.
Tomar la temperatura y muestras de sangre antes del tratamiento.
En los primeros 15 minutos a partir del triaje,
Evaluar sistemáticamente para maximizar las probabilidades de determinar el diagnóstico clínico y microbiológico que podrían afectar la elección del antimicrobiano y el pronóstico.
En la primera hora a partir del triaje,
Administrar tratamiento antibiótico empírico[a]
Segunda parte
Seleccionar a los pacientes candidatos a tratamiento ambulatorio.
Valorar el grado de riesgo de complicaciones médicas graves asociadas con neutropenia febril, con base en el juicio clínico (cuadro 7.3) o herramientas de riesgo validadas (cuadros 7.4 y 7.5, anteriores)
Alto riesgo: presencia de criterios clínicos (cuadro 7.3) o puntaje MASCC[b] < 21 (cuadro 7.4) o grupo de Talcott 1-3 (cuadro 7.5)
Hospitalizar[b]
Bajo riesgo: ausencia de criterios clínicos (cuadro 7.3) o puntaje MASCC > 21 (cuadro 7.4) o grupo de Talcott 4 (cuadro 7.5). Considerar el uso del puntaje CISNE[c] (cuadro 7.6) para los pacientes de "bajo riesgo" con tumores sólidos que hayan recibido quimioterapia de intensidad media o moderada y parecen estar clínicamente estables.
Puntaje CISNE[c] 1–2: manejo ambulatorio
Puntaje CISNE[c] 3: Hospitalizar[a]
Evaluar y confirmar el apoyo logístico y psicosocial del paciente.

Manejo ambulatorio

- Administrar la primera dosis del tratamiento empírico en la clínica, servicio de urgencia u hospital.
- Se recomienda dar tratamiento empírico con una fluoroquinolona (ciprofloxacina **o** levofloxacina) **+** amoxicilina/clavulanato (o clindamicina, si el paciente es alérgico a penicilinas).
- Observar a los pacientes durante 4 horas antes del alta.

[a] Tratamiento antibiótico empírico según recomendación en la página 170 de esta guía.
[b] Asociación Multinacional para los Cuidados de Apoyo en Cáncer (por su sigla en inglés).
[c] Índice clínico de neutropenia febril estable (por su sigla en inglés).

Diagrama 7.2 Revaluación del paciente neutropénico febril


Reevaluar entre 2 a 4 días después del tratamiento inicial con antibióticos[a]
BAJO RIESGO
Antibióticos orales
ALTO RIESGO
Antibióticos parenterales
Fiebre sin causa definida
Fiebre sin causa definida
· Fiebre persistente
· Clínicamente inestable
· Sin fiebre
· Cultivos negativos
Infección documentada
· Fiebre persistente[b,c]
· Clínicamente estable
· Sin fiebre
· Cultivos negativos
Hospitalización (si dado de alta) y cambio de antibióticos:
a) carbepenemes
b) considerar inicio de vancomicina
Continuar los mismos antibióticos hasta recuento de neutrófilos > 500/mm3 (en ascenso)
Adecuar el tratamiento según el germen, su sensibilidad o foco de infección
Continuar con antibióticos iniciales
Buscar foco de infección
Continuar los mismos antibióticos hasta recuento de neutrófilos > 500/mm3 (en ascenso)
Sí
Con respuesta clínica favorable
No
Cambio de los antibióticos según los resultados de los cultivos o foco de infección
Continuar los antibióticos por 7 a 14 días o más según la infección documentada, p. ej., hasta recuento de neutrófilos > 500/mm3 (en ascenso)
· Reevaluar y hacer nuevos exámenes (TC, RNM) para buscar nuevos sitios de infección o empeoramiento.
· Cultivo/biopsia/drenaje de sitios de infección: evaluar presencia de agentes patógenos bacterianos, virales o micóticos.
· Revaluar cobertura (para determinar si es adecuada), dosis y espectro.
· Considerar añadir tratamiento antimicótico empírico.
· Ampliar cobertura antimicrobiana para inestabilidad hemodinámica.
Fiebre recurrente y resolución de neutropenia no es inminente[c]

7

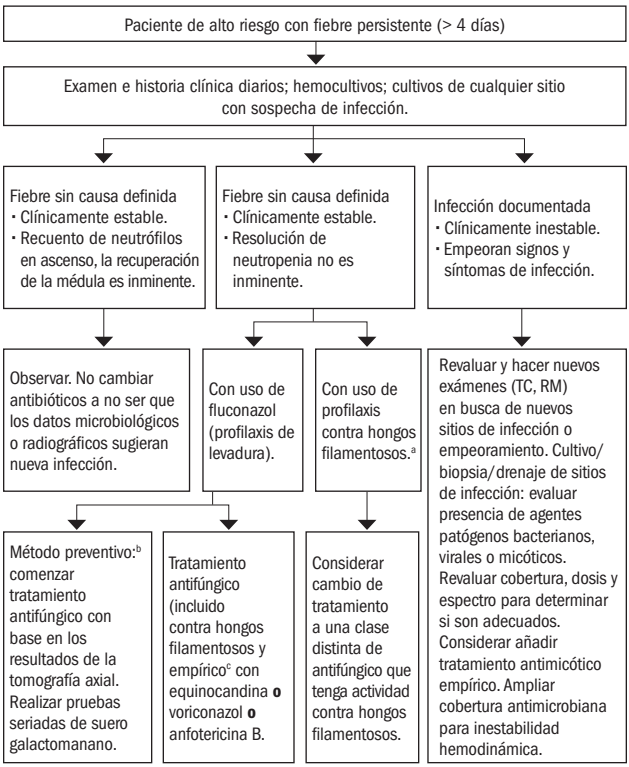
Diagrama 7.2 Revaluación del paciente neutropénico febril (cont.)

[a] Cuando se administran antibióticos empíricamente, la mediana del tiempo de reducción de la fiebre en pacientes con neoplasias hematológicas, incluido el trasplante de células hematopoyéticas madre, es de alrededor de 5 días; para los pacientes con menos riesgo y tumores sólidos, la mediana del tiempo en que se reduce la fiebre es de 2 días. La fiebre persistente por sí sola en un paciente que se encuentra estable rara vez indica la necesidad de cambiar el esquema antibiótico.

[b] No hay indicación de agregar vancomicina.

[c] Estos pacientes son candidatos a recibir tratamiento antimicótico empírico adicional (véase el diagrama 7.1).

Diagrama 7.3 Manejo con antibióticos del paciente neutropénico febril


Paciente de alto riesgo con fiebre persistente (> 4 días)
Examen e historia clínica diarios; hemocultivos; cultivos de cualquier sitio con sospecha de infección.
Fiebre sin causa definida
· Clínicamente estable.
· Recuento de neutrófilos en ascenso, la recuperación de la médula es inminente.
Fiebre sin causa definida
· Clínicamente estable.
· Resolución de neutropenia no es inminente.
Infección documentada
· Clínicamente inestable.
· Empeoran signos y síntomas de infección.
Observar. No cambiar antibióticos a no ser que los datos microbiológicos o radiográficos sugieran nueva infección.
Con uso de fluconazol (profilaxis de levadura).
Con uso de profilaxis contra hongos filamentosos.[a]
Revaluar y hacer nuevos exámenes (TC, RM) en busca de nuevos sitios de infección o empeoramiento. Cultivo/biopsia/drenaje de sitios de infección: evaluar presencia de agentes patógenos bacterianos, virales o micóticos. Revaluar cobertura, dosis y espectro para determinar si son adecuados. Considerar añadir tratamiento antimicótico empírico. Ampliar cobertura antimicrobiana para inestabilidad hemodinámica.
Método preventivo:[b] comenzar tratamiento antifúngico con base en los resultados de la tomografía axial. Realizar pruebas seriadas de suero galactomanano.
Tratamiento antifúngico (incluido contra hongos filamentosos y empírico[c] con equinocandina **o** voriconazol **o** anfotericina B.
Considerar cambio de tratamiento a una clase distinta de antifúngico que tenga actividad contra hongos filamentosos.

RM: resonancia magnética, TC: tomografía computarizada.

[a] Profilaxis con azoles de nueva generación (voriconazol o posaconazol) **o** anfotericina.

[b] Abordaje anticipado (preventiva) consiste en una combinación de pruebas clínicas, serológicas y tomografía axial computarizada para iniciar tratamiento antimicótico. Esta práctica es aceptable cuando se trata de pacientes sin signos clínicos ni torácicos ni tomografía axial computarizada torácica y de senos paranasales que indique infección fúngica y cuyos resultados serológicos fueron negativos para infección fúngica y no detectaron hongos en ninguna parte del cuerpo.

[c] La opción de administrar un antimicótico empíricamente depende de la posibilidad de encontrar agentes micóticos patógenos, de la toxicidad y del costo del tratamiento.

7.3 Manejo de la neutropenia febril en pacientes con COVID-19

Dado que los pacientes sometidos a quimioterapia están en riesgo de neutropenia, la Red Nacional de Centros Oncológicos (NCCN, por su sigla en inglés) categoriza los regímenes de tratamiento según el riesgo del paciente de desarrollar neutropenia.

Se recomienda hacer pruebas diagnósticas para SARS-CoV-2 a pacientes con cáncer que presenten síntomas indicativos de COVID-19.

Las decisiones sobre el tratamiento deben considerar la biología del cáncer, las necesidades de hospitalización, la frecuencia de las visitas clínicas y el grado de inmunosupresión. Los regímenes de tratamiento deberán cambiarse según la eficacia, la capacidad de administración oral, la frecuencia de las infusiones y los riesgos potenciales de toxicidad pulmonar.

El paciente febril neutropénico

Para la neutropenia febril, los pacientes deben someterse a pruebas de SARS-CoV-2 y recibir antibióticos empíricos. Los pacientes de bajo riesgo pueden ser tratados en el hogar, mientras que los de alto riesgo deben ser hospitalizados.

La administración de dexametasona ha mostrado ser beneficiosa para los pacientes con COVID-19 en cuanto a prevenir la mortalidad. El uso de dexametasona, tocilizumab y baricitinib debe monitorearse por infecciones secundarias (véase también el capítulo 16, sección 16.8). La anticoagulación debe manejarse de manera similar a otros pacientes hospitalizados. En caso de regímenes de quimioterapia con un riesgo intermedio o alto de neutropenia febril, habrá que utilizar el factor estimulante de colonias de granulocitos.

Tratamiento de COVID-19 y manejo de la quimioterapia en pacientes con cáncer concomitante

El tratamiento de COVID-19 en pacientes con cáncer sigue las directrices de la población general. Los pacientes con cáncer que desarrollan COVID-19 de leve a moderada califican para terapias anti-SARS-CoV-2 ambulatorias. Los ajustes de la quimioterapia en pacientes con COVID-19 deben involucrar a especialista en hematología u oncología.

Interacciones medicamentosas

Las interacciones medicamentosas entre los tratamientos para COVID-19 y las terapias contra el cáncer requieren una consideración cuidadosa. El nirmatrelvir potenciado con ritonavir, comúnmente utilizado para COVID-19, tiene un potencial significativo de interacción con la quimioterapia y las inmunoterapias debido a la fuerte inhibición del CYP3A por parte del ritonavir. También se debe considerar la interacción de la dexametasona como inductor de CYP3A4.

Consideraciones especiales en niños con cáncer

Los pacientes pediátricos con cáncer pueden tener síntomas de COVID-19 más leves que los adultos, y hay directrices específicas de manejo proporcionadas por grupos internacionales de oncología pediátrica. También están disponibles consideraciones especiales para el uso de antivirales en niños con inmunocompromiso, entre otros, aquellos con malignidades.

Bibliografía – Capítulo 7

American Society of Clinical Oncology. ASCO Guidelines Bundle. Fever and neutropenia (ASCO). Adult cancer outpatient management. Disponible en: https://eguideline.guidelinecentral.com/asco-guidelines-bundle/fever-and-neutropenia-asco.

Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, de Castro EM, Mata E, Biosca M, Custodio A, et al. SEOM clinical practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors (2018). Clin Transl Oncol. 2019(1):75-86. Disponible en: https://doi.org//10.1007/s12094-018-1983-1984.

Flowers CR, Sidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley, DK, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2013;31(6):794-810. Disponible en: https://doi.org//10.1200/JCO.2012.45.8661.

Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011;52(4):e56-93. Disponible en: https://doi.org//10.1093/cid/cir073.

Hwang JP, Somerfield MR, Alston-Johnson DE, Cryer DR, Feld JJ, et al. Hepatitis B virus screening for patients with cancer before therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion Update. J Clin Oncol. 2015;33(19):2212-2220. Disponible en: https://doi.org//10.1200/JCO.2015.61.3745.

Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2018;36(30):3043-3054. Disponible en: https://doi.org//10.1200/JCO.18.00374.

Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2018;36(14):1443-1453. Disponible en: https://doi.org//10.1200/JCO.2017.77.6211.

8. PROFILAXIS ANTIMICROBIANA

8.1 Profilaxis antimicrobiana en cirugía, niños y adultos

En la elaboración de este capítulo se consultaron las pautas de la OMS para prevenir la infección de sitio quirúrgico *(1)*.

La administración profiláctica de antibióticos es una de las estrategias para prevenir infecciones de sitio quirúrgico y también una causa importante del uso inapropiado de antibióticos *(2-7)*. En el recuadro 8.1, a continuación, se destacan algunas características relevantes de la profilaxis antimicrobiana en relación con la cirugía.

Recuadro 8.1 Consideraciones importantes de la profilaxis antimicrobiana en cirugía

1. La profilaxis quirúrgica es la primera causa de consumo de antimicrobianos en hospitales a nivel mundial y solo ha demostrado ser beneficiosa en las cirugías y localizaciones descritas en el cuadro 8.1.
2. Es una medida complementaria y no sustituye el buen juicio clínico, las medidas de asepsia y antisepsia, ni la buena técnica quirúrgica. Por ejemplo, en cirugía electiva de colon, es fundamental la limpieza intestinal mecánica.
3. Para que la profilaxis antimicrobiana en cirugía sea eficaz, es necesario administrar el antibiótico en el período preoperatorio, óptimamente en los 60 minutos antes de la incisión quirúrgica.
4. Algunos antibióticos, como la vancomicina o las fluoroquinolonas, requieren un tiempo de infusión de 1 a 2 horas. En caso de indicarse esos fármacos, su administración debe iniciarse en los 120 minutos anteriores a la incisión quirúrgica.
5. Habitualmente, es suficiente dar una dosis preoperatoria única. Si la cirugía dura más de 4 horas o se produce pérdida importante de sangre, debe repetirse la dosis a las 4 horas, excepto cuando se administra vancomicina o aminoglucósidos, en cuyo caso no es necesario repetir la dosis.
6. Es importante descartar la presencia de infección oculta en el período preoperatorio, particularmente en cirugía urológica o implante de prótesis (por ejemplo, valvular o de cadera). Si se detecta infección oculta, esta debe tratarse antes del procedimiento, excepto en cirugías de urgencia.
7. Es preferible conocer de antemano si el paciente tiene alergia a la penicilina, ya que las cefalosporinas constituyen la indicación habitual.

Recuadro 8.1 Consideraciones importantes de la profilaxis antimicrobiana en cirugía (cont.)

8. Idealmente, el antimicrobiano para la profilaxis quirúrgica debe ser:
   - Activo contra los agentes patógenos que tengan la mayor probabilidad de contaminar el sitio quirúrgico.
   - Administrado en dosis apropiada y en un momento que garantice su concentración adecuada en el suero y tejido durante el período de contaminación potencial.
   - Inocuo.
   - Administrado por el mínimo tiempo posible para reducir los efectos adversos, la aparición de resistencia y los costos de la atención.

En el cuadro 8.1 figuran los fármacos recomendados para la profilaxis quirúrgica; en el 8.2, la clasificación de las heridas según el grado de contaminación, y en el 8.3, las dosis de antibióticos para la profilaxis quirúrgica de adultos y niños.

Cuadro 8.1 Fármacos recomendados para profilaxis antimicrobiana en cirugía, por localización

Tipo de cirugía y agente infeccioso	**Adultos y niños**[a]
Oftálmica (*Staphylococcus aureus, S. epidermidis, Streptococcus* sp., bacilos gramnegativos)	Aplicación tópica de solución de neomicina polimixina B-gramicidina **o** fluoroquinolonas, 1 gota cada 5 a 15 min por 5 dosis en 1 hora, antes del inicio del procedimiento. Se puede agregar cefazolina 100 mg subconjuntival o intracámara en dosis de 1 a 2,5 mg **o** cefuroxima 1 mg al final del procedimiento.
Cabeza y cuello	
Limpia	No usar antibióticos.
Acceso por cavidad oral y nasofaringe (*S. aureus*, *Streptococcus*, anaerobios orales)	Cefazolina[b] **o** cefalotina, ambas **+** metronidazol **o** amoxicilina/clavulanato **o** ampicilina/sulbactam **o** clindamicina **+** gentamicina.
Amigdalectomía y adenoidectomía	No usar antibióticos.

Cuadro 8.1 Fármacos recomendados para profilaxis antimicrobiana en cirugía, por localización (cont.)

Tipo de cirugía y agente infeccioso	Adultos y niños[a]
Neurocirugía sin prótesis (*S. aureus, S. epidermidis*)	Cefazolina[b] **o** cefalotina. Alergia a betalactámicos, vancomicina, dosis única.
Torácica Procedimiento no cardíaco (por ejemplo, lobectomía, neumonectomía, resección pulmonar y toracotomía) o videotoracoscópico (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus* sp.)[c]	Cefazolina[b] **o** cefalotina. Alergia a betalactámicos, vancomicina, dosis única.
Cardíaca/colocación de marcapaso (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus* sp.)	Cefazolina.[b] Paciente de alto riesgo, con prótesis o previamente internado en hospital con alta tasa de SARM,[d] vancomicina por 24 horas.
Trasplante cardíaco/ cardiopulmonar	Cefazolina.[b] Paciente de alto riesgo, con prótesis o previamente internado en hospital con alta tasa de SARM,[d] vancomicina por 24 horas.
Esofágica, gastroduodenal, gastrostomía percutánea, cirugía de obesidad (anastomosis)	Cefazolina[b] **o** clindamicina **+** gentamicina **o** ampicilina/sulbactam.
Procedimientos endoscópicos sin obstrucción	No usar antibióticos.
Procedimientos endoscópicos con obstrucción	Cefazolina[b] **o** amoxicilina/sulbactam **o** ampicilina/sulbactam **o** amoxicilina/ clavulanato.
Tracto biliar (colecistectomía no complicada o laparoscopia) (*S. aureus*, *S. epidermidis*)	Cefazolina **o** amoxicilina/clavulanato **o** gentamicina **+** metronidazol.

Cuadro 8.1 Fármacos recomendados para profilaxis antimicrobiana en cirugía, por localización (cont.)

Tipo de cirugía y agente infeccioso	**Adultos y niños**[a]
Intestino delgado Sin obstrucción intestinal (bacilos gramnegativos, anaerobios, enterococos, *S. aureus*)	Cefazolina[b] **o** clindamicina.
Con obstrucción intestinal (bacilos gramnegativos, anaerobios, enterococos, *S. aureus*)	Cefazolina[b] **+** metronidazol **o** amoxicilina/sulbactam **o** ampicilina/sulbactam.[e]
Colorrectal electiva o de urgencia (bacilos gramnegativos, anaerobios)	Si se trata de cirugía electiva, es fundamental realizar un lavado mecánico del colon con solución osmótica. Además, se recomienda administrar neomicina 1 g/vo **+** eritromicina 1 g/vo **o** neomicina 1 g/vo **+** metronidazol 1 g/vo en 3 dosis, durante aproximadamente 10 h en la tarde y noche anteriores a la intervención). Cefazolina **+** metronidazol **o** amoxicilina/clavulanato **o** ampicilina/sulbactam.
Apendicectomía (bacilos gramnegativos, anaerobios)	Cefazolina **+** metronidazol. Apéndice gangrenoso o perforado (véanse las secciones sobre peritonitis en el capítulo 5 para niños e infección intraabdominal en el capítulo 6 para adultos).
Hernioplastia/herniorrafia con colocación de malla (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus* sp.)	Cefazolina **o** cefalotina **o** clindamicina.
Trasplante de hígado[f]	Piperacilina/tazobactam **o** amikacina **+** ampicilina **o** amoxicilina/clavulanato.

Cuadro 8.1 Fármacos recomendados para profilaxis antimicrobiana en cirugía, por localización (cont.)

Tipo de cirugía y agente infeccioso	**Adultos y niños**[a]
Trasplante de páncreas y de hígado-riñón[f]	Cefazolina. Para pacientes con alto riesgo de infección fúngica (p. ej., aquellos con drenaje entérico del páncreas), fluconazol. Alergia a betalactámicos, clindamicina **o** vancomicina **+** amikacina.
Ortopédica	
Operaciones limpias de mano, rodilla o pie sin implantes u otro material de osteosíntesis)	No usar antibióticos.
Con uso de material de osteosíntesis o prótesis) (*S. aureus*, *S. epidermidis*)	Cefazolina, dosis única. Alergia a betalactámicos, pacientes internados en hospital con alta tasa de SARM o colonizados por SARM, vancomicina. Administrar el antibiótico de 30 a 60 minutos antes de utilizar torniquete.
Biopsia prostática transrectal	Ciprofloxacina 2 h antes del procedimiento **+** gentamicina **o** amikacina
Urológica[g]	
Instrumentación del tracto urinario inferior (bacilos gramnegativos, anaerobios)	Ciprofloxacina 2 h antes del procedimiento **o** gentamicina **o** amikacina.
Cirugía limpia sin entrada en el tracto urinario	Ciprofloxacina. Puede agregarse una dosis única de un aminoglucósido en caso de colocación de material protésico (p. ej., prótesis peniana). Alergia a betalactámicos, clindamicina **o** vancomicina, dosis única.
Cirugía limpia con entrada en el tracto urinario	Cefazolina, **con o sin** gentamicina, **o** ciprofloxacina. Alergia a betalactámicos, clindamicina **o** vancomicina, ambas **con o sin** aminoglucósido.

Cuadro 8.1 Fármacos recomendados para profilaxis antimicrobiana en cirugía, por localización (cont.)

Tipo de cirugía y agente infeccioso	Adultos y niños[a]
Cirugía limpia contaminada (p. ej., neovejiga, fístula colovesical)	Cefazolina **+** metronidazol **o** ampicilina/sulbactam **o** amoxicilina/clavulánico. Alergia a betalactámicos, ciprofloxacina **+** metronidazol **o** clindamicina.
Cirugía de mama con colocación de implante (*S. aureus, S. epidermidis, Streptococcus* sp.)	Cefazolina.[b] Alergia a betalactámicos, vancomicina, dosis única.
Histerectomía vaginal o abdominal (enterobacterias, anaerobios, cocos grampositivos)	Cefazolina[b] **o** cefalotina **o** amoxicilina/clavulanato. Alergia a betalactámicos, clindamicina **+** gentamicina.
Cesárea electiva o de urgencia (enterobacterias, anaerobios o cocos grampositivos)	Cefazolina **o** cefalotina.[b] Alergia a betalactámicos, clindamicina **+** gentamicina.
Legrado uterino por aborto (primer trimestre)	Doxiciclina.
Legrado uterino por aborto (segundo trimestre)	Cefazolina **o** cefalotina.

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

[a] Las dosis de antibióticos para adultos y niños se administran una única vez, a no ser que se indique lo contrario.

[b] Usar 2 g de cefazolina en caso de paciente con peso normal y 3 g para peso > 120 kg.

[c] En caso de paciente hospitalizado anteriormente o con múltiples tratamientos antibióticos previos, considerar colonización por bacilos gramnegativos y ampliar cobertura según epidemiología local.

[d] Pacientes en que se colocará implante protésico u otro dispositivo, investigar colonización nasal por SARM.

[e] En lugares con riesgo de colonización por betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o hisopado rectal positivo, considerar uso de amikacina.

[f] Considerar añadir un aminoglucósido según la epidemiología local o en caso de colonización previa con microorganismos multirresistentes.

[g] En cirugías urológicas con instrumentación, siempre realizar urocultivo antes del procedimiento e iniciar antibioticoterapia 48 a 72 horas antes del procedimiento, según antibiograma.

Cuadro 8.2 Clasificación de las heridas según el grado de contaminación de la cirugía

Tipo de herida y definición
Limpia Herida quirúrgica no infectada, en la que no se observan signos de inflamación y la cual no penetra en tracto respiratorio, digestivo, genital o urinario. Además, las heridas se cierran por primera intención y, si es necesario, drenan mediante un sistema cerrado. Las heridas quirúrgicas de incisión como consecuencia de traumatismo sin penetración deben incluirse en esta categoría.
Limpia contaminada Herida quirúrgica en la que se ha penetrado en el tracto respiratorio, digestivo, genital o urinario, en condiciones controladas y sin contaminación inusual. Específicamente se incluyen en esta categoría las intervenciones de tracto biliar, apéndice, vagina y orofaringe, siempre que no haya evidencia de infección ni alteración importante de la técnica quirúrgica.
Contaminada Incluye heridas abiertas accidentales recientes. También se incluyen en esta categoría, las intervenciones con alteración importante de la técnica estéril (por ejemplo, masaje cardíaco abierto) o con vertido importante de material desde el tracto gastrointestinal al campo quirúrgico, incisiones en la que se encuentra inflamación aguda no purulenta, incluido tejido necrótico sin evidencia de drenaje purulento.
Sucia o infectada Heridas producidas por traumatismo penetrante antiguo, con tejido desvitalizado y con hallazgo de infección clínica o perforación de una víscera. Esta definición sugiere que los microorganismos causantes de la infección de localización quirúrgica estaban ya presentes en el campo quirúrgico antes de la intervención.

Fuente: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Procedure-associated module. Surgical site infection (SSI) Event. Atlanta: CDC; 2024. Disponible en: https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/9pscSSIcurrent.pdf.

Cuadro 8.3 Dosis de antibióticos para profilaxis en cirugía, niños y adultos

	Dosis[a]	
Antibiótico	**Niños (dosis por kgp)**	**Adultos**
Amoxicilina/ clavulanato	50 mg (por amoxicilina)	2,4 g (amoxicilina 2 g/ clavulanato 0,4g)
Amoxicilina/ sulbactam	50 mg (por amoxicilina)	3 g (amoxicilina 2 g/ sulbactam 1 g)
Ampicilina/ sulbactam	50 mg (por ampicilina)	3 g (ampicilina 2 g/ sulbactam 1 g)
Cefalotina	30 mg	2 g
Cefazolina	30 mg	2 g (3 g, si peso corporal > 120 kg)
Ciprofloxacina	10 mg	400 mg (cirugía urológica) 500 mg/vo (biopsia prostática)
Clindamicina	10 mg	900 mg
Doxiciclina	–	100 mg
Fluconazol	6 mg	400 mg
Gentamicina	2 mg	5 mg/kgp
Metronidazol	15 mg	1 g
Piperacilina/ tazobactam	100 mg (por piperacilina)	4,5 g
Vancomicina	15 mg	15 mg/kgp

kgp: kilo de peso corporal.

[a] Las dosis de antibióticos para adultos y niños se administran por vía intravenosa una única vez, a no ser que se indique lo contrario.

8.2 Profilaxis de endocarditis (adultos y niños)

Nota: se recomienda administrar profilaxis a los pacientes con afección cardíaca de mediano y alto riesgo durante todos los procedimientos con riesgo de bacteriemia.

Afecciones cardíacas con riesgo de endocarditis infecciosa

Los pacientes que necesitan profilaxis son aquellos con:

- Válvula cardíaca protésica, incluidos homoinjerto, bioprótesis y dispositivo de asistencia ventricular.

- Endocarditis infecciosa previa.
- Cardiopatía congénita.
  - Cianótica no reparada, incluidos conductos y derivaciones paliativas (*shunts*).
  - Cardiopatía congénita completamente reparada, con material o dispositivo protésico colocado mediante intervención quirúrgica o por cateterismo, durante los 6 meses inmediatamente posteriores al procedimiento.
  - Cardiopatía congénita cianótica reparada con defectos residuales en el sitio o adyacente al sitio de colocación del dispositivo protésico (que inhibe la recuperación del endotelio).
- Receptores de trasplante cardíaco que desarrollan valvulopatía cardíaca.

Procedimientos para los que se recomienda profilaxis

- **Procedimientos dentales**: todos los procedimientos que involucren la manipulación de tejido gingival o región periapical del diente y puedan provocar hemorragia, como extracciones dentales, procedimientos periodontales (incluidos cirugía, implantes dentales, endodoncia, reimplante subgingival, colocación de bandas de ortodoncia) y limpieza profiláctica que podría sangrar.
- **Procedimientos de vías aéreas superiores**: adenoamigdalectomía, intervención quirúrgica que involucre mucosa respiratoria, broncoscopia rígida.
- **Procedimientos que afectan tejidos infectados que no requieren profilaxis**: inyecciones anestésicas corrientes a través de tejido no infectado, radiografías dentales, colocación de aparatos de ortodoncia removibles, ajuste de aparatos de ortodoncia, colocación de soportes (*brackets*) ortodóncicos, desprendimiento de dientes de leche y sangrado por traumatismo de los labios o mucosa oral.

Profilaxis de endocarditis infecciosa recomendada para procedimientos dentales

Profilaxis estándar: debe ser administrada 30-60 minutos antes del procedimiento.
Primera opción: amoxicilina, adultos, 2 g/vo; niños, 50 mg/kg/vo (dosis máxima, 2 g).
Otras opciones: alergia a penicilina o ampicilina, clindamicina adultos, 600 mg/vo; niños, clindamicina 20 mg/kg/vo (dosis máxima, 600 mg) **o** cefalexina, adultos 2 g/vo; niños 50 mg/kg/vo.

Profilaxis cuando está contraindicada la vía oral

Primera opción: 30 minutos antes del procedimiento, adultos, ampicilina 2 g/iv o im; niños, 50 mg/kg/iv o im (máximo 2 g) **o** cefazolina,1 adultos, 1 g/iv o im; niños, 50 mg/kg/iv o im.

Otras opciones: alergia a penicilina o ampicilina, 30 minutos antes del procedimiento, clindamicina, adultos, 600 mg/iv o im; niños, 20/mg/kg/iv o im **o** cefazolina.[1]

Profilaxis de endocarditis infecciosa para procedimientos de tractos respiratorio, genitourinario y gastrointestinal según riesgo del paciente

No hay evidencia convincente que relacione la bacteriemia asociada a procedimientos no dentales y endocarditis infecciosa subsecuente, por lo cual no se recomienda profilaxis en esas circunstancias.

8.3 Profilaxis de infección neonatal por *Streptococcus agalactiae* (estreptococo grupo B)

1. Se recomienda estudiar a toda embarazada que se encuentre en las semanas 36 a 37 de gestación, para detectar colonización por estreptococo del grupo B (hisopado vaginal y rectal).
2. La bacteriuria por estreptococo del grupo B $\geq 10^5$ UFC/ml, asintomática o sintomática, requiere tratamiento y profilaxis antibiótica intraparto.
3. La detección de bacteriuria asintomática por estreptococo del grupo B $\leq 10^5$ UFC/ml, no requiere tratamiento antibiótico materno durante el período preparto, aunque constituye indicación de profilaxis antibiótica intraparto.
4. En caso de amenaza de parto prematuro y ruptura de membranas, véanse los diagramas 8.1 y 8.2.

Indicar profilaxis en caso de:

- Resultado positivo de la prueba de detección realizada entre las semanas 36 y 37 de gestación, a no ser que se vaya a realizar una cesárea programada sin ruptura de membranas.
- Antecedente de enfermedad invasiva por estreptococo del grupo B en un recién nacido de embarazo anterior.
- Bacteriuria por estreptococo grupo B (EGB) durante el embarazo actual.
- En ausencia de estudios microbiológicos, administrar profilaxis si: el parto se da antes de la semana 37 del embarazo o hay ruptura de membranas de más de 18 horas o la temperatura intraparto es ≥ 38 °C o si se obtuvo resultado positivo para EGB en un embarazo anterior.

La profilaxis no está indicada:

- En presencia de cultivo de hisopado vaginal y rectal negativo para EGB, aun cuando haya factores de riesgo.
- Cuando haya antecedente de cultivo positivo en un embarazo anterior, si el cultivo actual es negativo.

[1] No administrar cefalosporinas a pacientes con antecedentes de anafilaxia, angioedema o urticaria en reacción a penicilinas o ampicilina.

- Si el parto es por cesárea, antes de iniciar el trabajo de parto y sin ruptura de membranas, independientemente del resultado del hisopado rectal y vaginal.

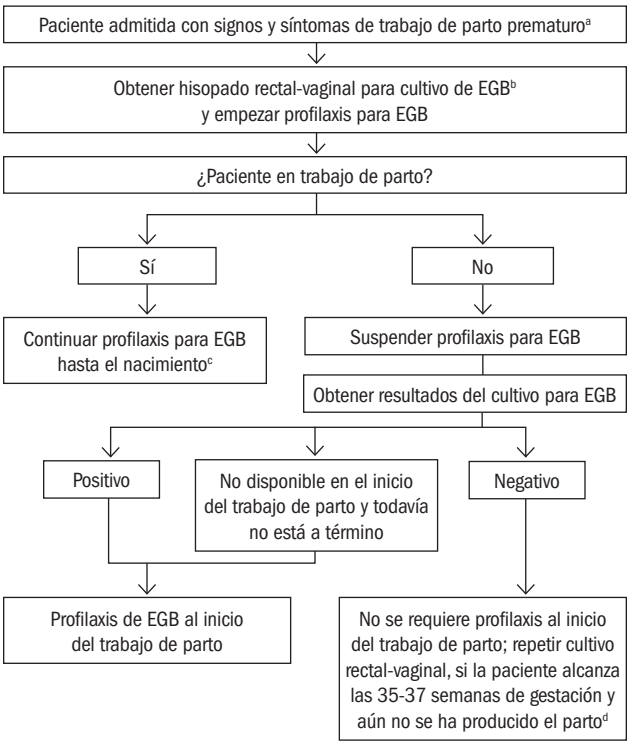
Esquema recomendado

Primera opción: penicilina 5 millones de UI/iv dosis inicial, seguidas de 2,5 a 3 millones de UI/iv c/4 h hasta el nacimiento.
Otras opciones: ampicilina 2 g/iv dosis inicial, seguidos de 1 g/iv c/4 h hasta el nacimiento.

En caso de alergia a penicilina:
- En ausencia de riesgo alto de reacción anafiláctica (definida como historia de anafilaxia, angioedema, distrés respiratorio o urticaria por la administración de penicilina o cefalosporina), cefazolina 2 g/iv dosis inicial, seguida de 1 g/iv c/8 h hasta el nacimiento.
- Con alto riesgo de reacción anafiláctica, obtener sensibilidad a clindamicina en cultivo rectal-vaginal. De ser sensible, clindamicina 900 mg/iv c/8 h **o** vancomicina 20 mg/kg/iv (máximo 2 g/dosis) cada 12 h, ambas hasta el nacimiento.

En los diagramas 8.1 a 8.4 figuran los algoritmos para la detección de colonización por EGB, profilaxis intraparto, atención del recién nacido de madre que recibió profilaxis para EGB y prevención secundaria de sepsis precoz por EGB en recién nacidos.

Diagrama 8.1 Algoritmo para la detección de colonización por estreptococo del grupo B (EGB) y uso de profilaxis intraparto en casos de trabajo de parto prematuro


Paciente admitida con signos y síntomas de trabajo de parto prematuro[a]
Obtener hisopado rectal-vaginal para cultivo de EGB[b] y empezar profilaxis para EGB
¿Paciente en trabajo de parto?
Sí
No
Continuar profilaxis para EGB hasta el nacimiento[c]
Suspender profilaxis para EGB
Obtener resultados del cultivo para EGB
Positivo
No disponible en el inicio del trabajo de parto y todavía no está a término
Negativo
Profilaxis de EGB al inicio del trabajo de parto
No se requiere profilaxis al inicio del trabajo de parto; repetir cultivo rectal-vaginal, si la paciente alcanza las 35-37 semanas de gestación y aún no se ha producido el parto[d]

EGB: estreptococos del grupo B.

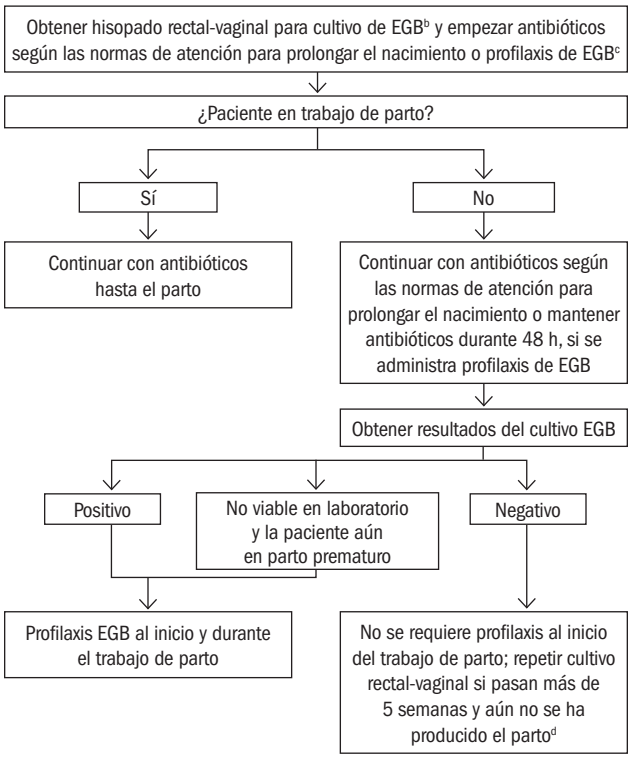
[a] Gestación de < 37 semanas.

[b] Si la paciente tiene un hisopado rectal-vaginal de las 5 semanas más recientes, el resultado de ese cultivo debe servir para guiar el tratamiento. Si el resultado es positivo, la paciente colonizada con EGB debe recibir profilaxis antibiótica intraparto. Si ese resultado es negativo, no se requiere profilaxis para EGB.

[c] Si el resultado del cultivo de EGB se recibe antes del nacimiento y es negativo, suspender la profilaxis para EGB.

[d] Debe repetirse el cultivo rectal-vaginal si el anterior tiene más de 5 semanas.

Diagrama 8.2 Algoritmo para detectar estreptococos del grupo B (EGB) y profilaxis intraparto en casos de gestación antes de término[a] y ruptura prematura de membrana


Obtener hisopado rectal-vaginal para cultivo de EGB[b] y empezar antibióticos según las normas de atención para prolongar el nacimiento o profilaxis de EGB[c]
¿Paciente en trabajo de parto?
Sí
No
Continuar con antibióticos hasta el parto
Continuar con antibióticos según las normas de atención para prolongar el nacimiento o mantener antibióticos durante 48 h, si se administra profilaxis de EGB
Obtener resultados del cultivo EGB
Positivo
No viable en laboratorio y la paciente aún en parto prematuro
Negativo
Profilaxis EGB al inicio y durante el trabajo de parto
No se requiere profilaxis al inicio del trabajo de parto; repetir cultivo rectal-vaginal si pasan más de 5 semanas y aún no se ha producido el parto[d]

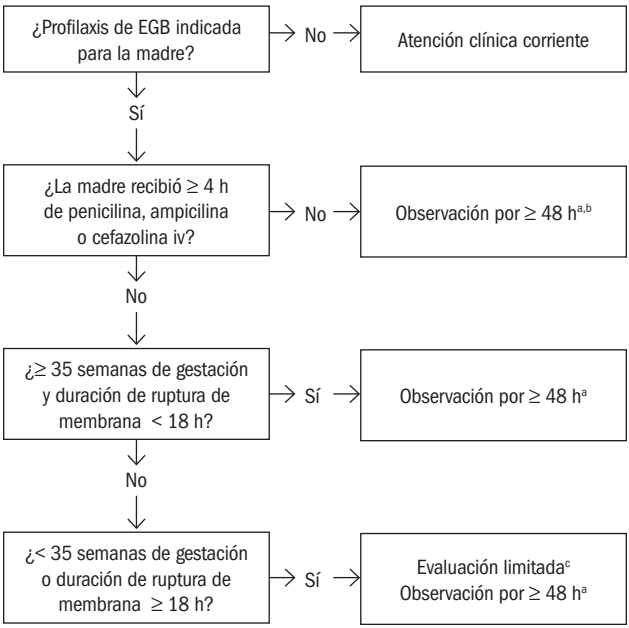
[a] Gestación de < 37 semanas.

[b] Si la paciente tiene un hisopado rectal-vaginal de las 5 semanas más recientes, el resultado de ese cultivo debe servir para guiar el tratamiento. Si es positivo, la paciente colonizada con EGB debe recibir profilaxis antibiótica intraparto. Si el resultado de un cultivo realizado en las 5 semanas más recientes es negativo, no se requiere profilaxis para EGB.

[c] Si el cultivo de EGB se recibe antes del nacimiento y es negativo, suspender la profilaxis para EGB.

[d] Debe repetirse el cultivo rectal-vaginal si el anterior tiene más de 5 semanas.

Diagrama 8.3 Algoritmo para la atención del recién nacido cuya madre recibió profilaxis para prevenir infección por estreptococo del grupo B


¿Profilaxis de EGB indicada para la madre?
No
Atención clínica corriente
Sí
¿La madre recibió ≥ 4 h de penicilina, ampicilina o cefazolina iv?
No
Observación por ≥ 48 h a,b
No
¿≥ 35 semanas de gestación y duración de ruptura de membrana < 18 h?
Sí
Observación por ≥ 48 h a
No
¿< 35 semanas de gestación o duración de ruptura de membrana ≥ 18 h?
Sí
Evaluación limitada c
Observación por ≥ 48 h a

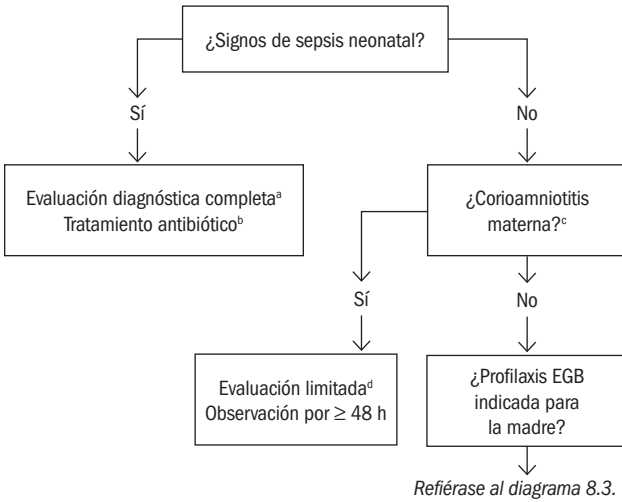
EGB: estreptococo del grupo B.

[a] Ante signos de sepsis, realizar evaluación diagnóstica completa e iniciar tratamiento con antibióticos.

[b] Si el recién nacido tiene ≥ 35 semanas de gestación, la observación puede realizarse en la casa después de 24 horas y si se han cumplido otros criterios del alta, hay acceso rápido a la atención médica y se cuenta con alguien que pueda seguir fielmente las instrucciones de observación domiciliaria. Si no se cumple alguna de esas condiciones, el recién nacido debe observarse en el hospital durante al menos 48 horas y hasta que se hayan alcanzado los criterios del alta.

[c] La evaluación limitada incluye hemocultivo (al nacer) y recuento de glóbulos blancos (incluido el recuento diferencial) y plaquetas en sangre (al nacer o a las 6 a 12 horas de vida o ambos).

Diagrama 8.4 Prevención secundaria de la sepsis precoz por enterococos del grupo B (EGB) en recién nacidos



[a] La evaluación diagnóstica completa incluye hemocultivo, recuento de glóbulos blancos (incluido el recuento diferencial) y plaquetas en sangre, radiografía de tórax (si hay anomalías respiratorias) y punción lumbar (si el paciente está suficientemente estable para tolerar el procedimiento y se sospecha sepsis).

[b] El tratamiento antibiótico debe dirigirse a las causas más comunes de sepsis neonatal, por ejemplo, ampicilina intravenosa para la enfermedad de EGB y cobertura para otros microorganismos (entre ellos *Escherichia coli* y otros agentes patógenos gramnegativos); deben tenerse en cuenta los patrones locales de resistencia a los antibióticos (véase también el capítulo 5, sección 5.17.)

[c] La consulta con un especialista en obstetricia es importante para determinar el grado de sospecha clínica de corioamnionitis, cuyo diagnóstico es clínico y algunos de sus signos son inespecíficos.

[d] La evaluación limitada incluye hemocultivo (al nacer) y recuento de glóbulos blancos (incluido el recuento diferencial) y plaquetas en sangre (al nacer o a las 6 a 12 horas de vida o ambos).

Referencias – Capítulo 8

1. Organización Mundial de la Salud. Global guidelines for the prevention of surgical site infection, second edition. Ginebra: OMS; 2018. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/9789241550475.
2. Anderson DJ. Antimicrobial prophylaxis for prevention of surgical site infection in adults. En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. [Consultado el 26 de abril del 2024.] Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/4043.
3. Academia Estadounidense de Pediatría. Sección 5, Antimicrobial prophylaxis. En: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. Red Book 32nd edition: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2021:519-532.
4. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, Leas B, Stone EC, Kelz RR, et al. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. JAMA Surg. 2017;152(8):784-791. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.0904.
5. National Institute for Health and Care Excellence Surgical site infections: prevention and treatment NICE guideline. Reino Unido: NICE; 2019. Última actualización: 19 de agosto del 2020. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ng125.
6. Del Toro López MD, Arias Díaz J, Balibrea JM, Benito N, Canut Blasco A, Esteve E, et al. Grupo de Estudio de PA de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y Asociación Española de Cirujanos (AEC). Executive summary of the Consensus Document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and of the Spanish Association of Surgeons (AEC) in antibiotic prophylaxis in surgery. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2021;39(1):29-40. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.02.017.
7. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. American Society of Health-System Pharmacists; Infectious Disease Society of America; Surgical Infection Society; Society for Healthcare Epidemiology of America. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. Am J Health Syst Pharm. 2013;70(3):195-283. Disponible en: https://doi.org/10.2146/ajhp120568.

9. CONTRAINDICACIONES, EFECTOS ADVERSOS E INTERACCIONES DE LOS ANTIBIÓTICOS

En este capítulo se describen las contraindicaciones, efectos adversos e interacciones de los antibióticos *(1-4)*.

Ácido paraaminosalicílico

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida, insuficiencia renal, ya que puede exacerbar la acidosis asociada a ese trastorno; alergia a la aspirina. Anemia hemolítica por deficiencia enzimática, alteración de la función hepática. Precaución en pacientes con úlcera gástrica.

Efectos adversos: anorexia, diarrea, reacción alérgica, hepatitis, aumento de tamaño de la tiroides, síndrome de malabsorción, fiebre, aumento del tiempo de protrombina. Pericarditis, agranulocitosis.

Interacción con:

- Digoxina: posiblemente disminuye la absorción de digoxina.
- Etionamida y protionamida: aumento de los síntomas gastrointestinales y de la toxicidad hepática. Pueden causar hipotiroidismo.
- Isoniacida: aumenta los niveles de isoniacida; anticoagulante, aumenta el riesgo de sangrado.
- Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), aumento de la presión arterial.

Aminoglucósidos

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida; insuficiencia renal;[1] miastenia grave (gentamicina, kanamicina, tobramicina); lesión del nervio auditivo (estreptomicina). Embarazo. Precaución en ancianos con hepatopatía, choque, leucemia, enfermedad grave o uso concomitante de otros fármacos nefrotóxicos. Amikacina: hipersensibilidad conocida a los aminoglucósidos, embarazo; administrar con precaución a individuos con lesión renal, hepática, vestibular o con disminución de la audición. Ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal u obesos.

Efectos adversos: nefrotoxicidad, ototoxicidad coclear y vestibular y bloqueo neuromuscular.[2] Anemia hemolítica. Disminución de la viabilidad y motilidad de los espermatozoides. Amikacina y kanamicina: dolor en el sitio de la inyección, proteinuria, hipokalemia e hipomagnesemia, ototoxicidad coclear y vestibular. Neurotoxicidad con anestesia y relajantes musculares. Kanamicina: riesgo de hipotiroidismo.

Interacción con:

- Aciclovir, ácido etacrínico, anfotericina B, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), cefalosporinas, cefazolina, ciclosporina, cidofovir, cisplatino, furosemida, polimixina, tacrolimús, vancomicina, medios de contraste, bloqueadores neuromusculares: aumenta el riesgo de nefrotoxicidad u ototoxicidad o ambos.

Aminoglucósidos (cont.)

Interacción con: (cont.)

- Aminogluclósidos de administración oral: disminuye la absorción de digoxina y metotrexato.
- Clindamicina, foscarnet: aumenta el potencial nefrotóxico.

Amikacina y kanamicina con:

- Anfotericina B, cidofovir, foscarnet: aumenta riesgo de nefrotoxicidad.
- Bumetanida, torasemida, urosemida: puede aumentar la toxicidad de la amikacina y kanamicina.
- Cisplatino: aumenta ototoxicidad y nefrotoxicidad.
- Penicilinas: disminuye la concentración sérica de amikacina en pacientes con insuficiencia renal crónica.
- Relajantes musculares (atracurio, pancuronio, tubocurarina): aumenta la actividad de los relajantes musculares y puede producir depresión respiratoria.

Capreomicina

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida; precaución en individuos con insuficiencia renal o disminución de la audición. Bloqueo neuromuscular. Ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, diálisis u obesos.

Efectos adversos: nefrotoxicidad, azotemia, proteinuria, urticaria, eritema maculopapuloso, ototoxicidad, disminución de los niveles sanguíneos de calcio, magnesio y potasio, dolor y absceso estéril en el sitio de la inyección. Eosinofilia (según la dosis).

Interacción con:

- Fármacos nefrotóxicos u ototóxicos: aumenta la nefrotoxicidad y ototoxicidad de la capreomicina y otros fármacos por efecto aditivo.
- Relajantes musculares (atracurio, pancuronio, tubocurarina): aumenta la actividad de los relajantes musculares.

Carbapenemes *(5-10)*

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida; insuficiencia renal.[1] En pacientes con epilepsia, evitar el uso de imipenem y usar ertapenem con cautela. Evitar su administración a pacientes con antecedentes de infección por *Clostridioides difficile*. Precaución en pacientes con alteración de la función hepática.

Efectos adversos: las convulsiones, más frecuentes con imipenem, se presentan sobre todo en casos con alteraciones del sistema nervioso o con disminución de la función renal; hipersensibilidad inmediata, que en ocasiones se origina en reacción cruzada con penicilinas; náuseas y vómitos;[3] aumento de la aspartato transaminasa o la alanina transaminasa; flebitis leve cuando se aplica por vía endovenosa. La frecuencia de reacción cruzada en pruebas cutáneas fue de alrededor de 1%. Aumento de la bilirrubina.

Imipenem: lengua negra reversible. Ertapenem: neurotoxicidad en pacientes en hemodiálisis.

Carbapenemes (cont.)

Interacción con:

- Ácido valproico: meropenem, ertapenem, imipenem y tebipenem reducen los niveles séricos del ácido valproico.
- Colistina, polimixina B, vancomicina: aumenta la nefrotoxicidad.
- Probenecid: reduce y retrasa la eliminación urinaria de carbapenemes.
- Ganciclovir: aumenta el riesgo de convulsiones.

Doripenem con:

- Probenecid: aumenta los niveles de doripenem.
- Valproato: disminuye los niveles de valproato.

Cefalosporinas *(11-16)*

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida; insuficiencia renal;[1] hiperbilirrubinemia.

Efectos adversos: reacciones de hipersensibilidad, tales como eritema maculopapuloso, urticaria, prurito, anafilaxia o angioedema, enfermedad del suero[4] y eosinofilia; neutropenia reversible, trombocitosis, hipoprotrombinemia, disminución de la agregación de plaquetas; aumento de las enzimas hepáticas; diarrea con o sin relación con *C. difficile*, nefritis intersticial. Superinfección por *Candida*. En ocasiones, tras la administración endovenosa, anemia hemolítica, litiasis biliar y urolitiasis por ceftriaxona en niños.

Interacción con:

- Aminoglucósidos, calcio intravenoso: la ceftriaxona precipita el calcio en el riñón y pulmón de neonatos y ancianos, efecto que puede ser mortal.
- Ciclosporina: con ceftriaxona, aumenta nivel de ciclosporina.
- Cloranfenicol: antagonista.
- Colistina, furosemida: aumenta la nefrotoxicidad.
- Cefalexina y metformina: aumenta la concentración plasmática de metformina.
- Polimixina B, vancomicina, probenecid: aumenta niveles de cefalosporinas.
- Sulfato de zinc: disminuye la concentración plasmática de cefalexina oral.
- Warfarina: aumenta el tiempo de protrombina.

Cicloserina *(17)*

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida, epilepsia, depresión, ansiedad, psicosis; insuficiencia renal, uso excesivo y concomitante de alcohol.

Efectos adversos: insuficiencia renal aguda.

Interacción con:

- Alcohol: aumenta el riesgo de convulsiones.
- Etionamida e isoniacida: aumentan los efectos sobre el sistema nervioso.
- Fenitoína: puede incrementar los niveles de fenitoína.

Clindamicina *(18-22)*

Contraindicaciones: hipersensibilidad a clindamicina o lincomicina. Además, vía oral: antecedentes de colitis asociada a antibióticos.

Clindamicina (cont.)

Efectos adversos: insuficiencia renal aguda; hepatotoxicidad caracterizada por aumento de transaminasas (clindamicina parenteral); hipotensión y alteraciones electrocardiográficas (clindamicina intravenosa). Diarrea, colitis pseudomembranosa; vasculitis cutánea.

Interacción con:

- Cloranfenicol: antagonismo.
- Loperamida, caolina, pectina: aumenta el riesgo de colitis pseudomembranosa.
- Macrólidos: antagonismo, desarrollo de resistencia cruzada.
- Relajantes musculares: aumenta la acción del relajante muscular.
- Saquinavir: aumenta la toxicidad de la clindamicina. Los pacientes con tuberculosis deberían recibir suplementos de piridoxina.

Cloranfenicol

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida o reacción tóxica anterior. En caso de insuficiencia hepática o renal avanzada o porfiria, administrar con precaución; tercer trimestre de embarazo; lactancia; aplasia o hipoplasia medular. No administrar con medicamentos que deprimen la médula ósea. Insuficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Efectos adversos: leucopenia, agranulocitosis, anemia, reacción neurológica o de intolerancia.

Interacción con:

- Ampicilina: antagonismo con el tratamiento de meningitis por cepas de estreptococos del grupo B.
- Anticoagulantes orales: aumenta el tiempo de protrombina.
- Aztreonam: antagonismo.
- Barbitúricos, fenitoína, rifampicina, etionamida, ciclofosfamida: disminuye el metabolismo y aumenta la vida media de estos fármacos.
- Ciclosporina: aumenta la concentración sérica de ambos fármacos, con mayor probabilidad de efectos secundarios (nefrotoxicidad).
- Cimetidina: aumenta riesgo de supresión medular. Colestasis, parestesias.
- Fenitoína: aumenta la toxicidad de la fenitoína.
- Hierro, ácido fólico, vitamina B12: retrasa la respuesta al tratamiento de la anemia.
- Rifampicina, fenobarbital: reduce el nivel y la vida media del cloranfenicol.
- Paracetamol, cimetidina: aumenta el riesgo de toxicidad del cloranfenicol.
- Sulfonilureas: aumenta el efecto hipoglucemiante.

Colistina

Contraindicaciones: hipersensibilidad a polimixinas.

Efectos adversos: náuseas, vómitos, trastornos del gusto, nefrotoxicidad.

Colistina (cont.)

Interacción con:

- Aminoglucósidos, vancomicina, bacitracina, clindamicina y tetraciclina, contrastes intravenosos, cefalosporinas, rifampicina, AINE: aumenta riesgo de nefrotoxicidad.
- Vacuna BCG: disminuye los efectos terapéuticos de la vacuna BCG.
- Bloqueadores neuromusculares: aumenta el bloqueo neuromuscular.
- Quinina y quinidina: aumenta la neurotoxicidad.

Etambutol

Contraindicaciones: neuritis óptica, insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min.), artritis gotosa.

Efectos adversos: disminución de la agudeza visual debido a neuritis óptica relacionada con la dosis y duración del tratamiento.

Interacción con:

- Hidróxido de aluminio: absorción disminuida.
- Isoniacida: aumenta la toxicidad del etambutol.
- Voriconazol: aumenta la toxicidad del etambutol.

Etionamida y protionamida *(23, 24)*

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida, insuficiencia hepática, porfiria. Evitar el consumo de bebidas alcohólicas durante el tratamiento.

Efectos adversos: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, salivación excesiva, sabor metálico en la boca, estomatitis, anorexia y pérdida de peso; trastornos psicóticos (como depresión mental, somnolencia, mareos, agitación nerviosa, dolor de cabeza e hipotensión postural); incrementos transitorios de los valores de bilirrubina sérica y transaminasas, hepatitis (con o sin ictericia); erupción, fotosensibilidad, trombocitopenia y púrpura. Cianopsia.

Interacción con:

- Ácido paraaminosalicílico (PAS): aumenta la toxicidad hepática y puede causar hipotiroidismo.
- Alcohol: posible reacción psicótica cuando se ingiere alcohol en exceso.
- Cicloserina: puede aumentar la neurotoxicidad y producir convulsiones.
- Isoniacida: aumenta la concentración sérica de isoniacida. Los pacientes con tuberculosis deberían recibir suplemento de piridoxina.

Glucopéptidos

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida, gastroenteritis, sordera, insuficiencia renal,[1] colitis. Vancomicina, administrar con precaución a pacientes con cirrosis, obesidad, enfermedad grave, riesgo de nefrotoxicidad.

Glucopéptidos (cont.)

Efectos adversos: la infusión rápida de vancomicina puede generar síntomas de anafilaxia, entre ellos, hipotensión, disnea y urticaria, acompañados de rubicundez de la cara y cuello, así como dolor y espasmo muscular en el pecho y la espalda. La vancomicina también puede producir vértigo, mareo, fiebre, náuseas y escalofríos, además de dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, insuficiencia renal aguda, vasculitis y neutropenia o agranulocitosis reversible. Nefrotoxicidad. Administrados conjuntamente con aminoglucósidos a individuos con lesión renal pueden producir nefritis intersticial. Al igual que otros antibióticos, puede producir colitis pseudomembranosa. La teicoplanina puede producir fiebre, erupción, eosinofilia y trombocitopenia. La daptomicina aumenta las enzimas musculares y puede producir neumonitis eosinófila.

Interacción con:

- Aminoglucósidos, anfotericina B, bacitracina, ciclosporina, cisplatino, colimicina, colistina, furosemida, paromomicina, viomicina: aumenta el peligro de neurotoxicidad y nefrotoxicidad con vancomicina.
- Anestésicos: con vancomicina pueden producir eritema y rubor similar al que causa la histamina.
- Cloranfenicol: en solución conjunta puede precipitar la vancomicina.
- Colestiramina: se une a los glucopéptidos y los inactiva cuando ambos medicamentos se administran por vía oral.
- Digoxina: reduce la eficacia de la digoxina posiblemente por interferir con su absorción.
- Heparina: puede inactivar la vancomicina.
- Inhibidores selectivos de serotonina (antidepresivos, paroxetina), vacuna tifoidea parenteral y BCG: aumentan el riesgo del síndrome de serotonina (fiebre, excitación, temblores, cambios en el estado mental): disminuye la eficacia de las vacunas mencionadas.
- Tacrolimús, piperacilina/tazobactam: aumentan el riesgo de nefrotoxicidad.

Isoniacida

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida, alcoholismo, lactancia, insuficiencia hepática aguda y crónica; insuficiencia renal grave, neuropatía. En lo posible, no administrar en los primeros 6 meses de embarazo; de lo contrario, agregar piridoxina. Historia de convulsiones.

Efectos adversos: hipersensibilidad cutánea; neuropatía periférica, neuritis óptica, psicosis tóxica, convulsiones; hepatitis (náuseas, vómitos, pérdida de apetito, ictericia, aumento de las transaminasas séricas) y otro daño hepático, sensación de ardor en los pies. Síndrome similar a lupus eritematoso con artralgia, pelagra.

Isoniacida (cont.)

Interacción con:

- Alcohol, rifampicina: aumenta el riesgo de daño hepático.
- Astemizol, atorvastatina, cisaprida/lovastatina, pimozida, sinvastatina, terfenadina: aumentan los niveles plasmáticos. Cuando la función renal o hepática se encuentra gravemente deteriorada, está contraindicado administrarlos conjuntamente.
- Etionamida, PAS y propranolol: aumentan el riesgo de nefrotoxicidad.
- Fenitoína, benzodiazepinas, carbamazepina, paracetamol, teofilina: aumenta niveles y riesgo de toxicidad de estos medicamentos.
- Hidróxido de aluminio: disminuye la absorción.
- Ketoconazol, itraconazol, sulfonilureas: disminuye los niveles de estos medicamentos.
- Prednisolona, hidróxido de aluminio y laxantes: disminuyen niveles de isoniacida.

Ketólidos

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida a telitromicina o macrólidos; administración concomitante de sinvastatina, lovastatina o atorvastatina, rifampina, cisaprida o pimozida. Pacientes con QT prolongado, ya que podría aumentar el riesgo de arritmia ventricular (evitar su uso en pacientes con aumento congénito del espacio QT, bradicardia significativa, hipopotasemia e hipomagnesemia no corregidas o pacientes a los que se administran antiarrítmicos tipo quinidina o procainamida).

Efectos adversos (telitromicina): diarrea, náuseas, vómitos, glositis, estomatitis, flatulencia, dolor abdominal, cefalea, mareo, vértigo, anorexia, fatiga, ansiedad, insomnio, somnolencia, anomalías de la visión (diplopía), prurito, erupción cutánea, urticaria, eczema, bradicardia, parestesias, hepatitis con o sin ictericia, aumento de enzimas hepáticas, bilirrubina o fosfatasa alcalina, colitis pseudomembranosa; puede aumentar el intervalo QT, producir lesión hepática grave y exacerbar la miastenia.

Interacción, telitromicina con:

- Ergotamina y dihidroergotamina: concomitancia con alcaloides derivados del cornezuelo de centeno por riesgo de vasoconstricción grave.

Linezolid *(25, 26)*

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida. Precaución en los casos que reciben tratamiento concomitante que produce supresión de la médula ósea o que padecen de supresión de la médula ósea. Síndrome carcinoide; neuropatía.

Efectos adversos: diarrea, cefalea, náuseas, moniliasis oral o vaginal, hipertensión, náuseas y vómitos, dispepsia, dolor abdominal localizado, prurito, decoloración de la lengua. Acidosis láctica. También puede producir anemia, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia, generalmente asociadas a tratamientos de más de dos semanas de duración, que revierten cuando se suspende

Linezolid (cont.)

Efectos adversos: (cont.)

el medicamento. Como ocurre con otros antibióticos, también puede producir diarrea y colitis pseudomembranosa, asociada a *C. difficile* o no. Los tratamientos prolongados pueden producir neuropatía óptica y periférica.

Interacción con:

- Agentes simpaticomiméticos; con dopaminérgicos, aumenta la presión sanguínea, ya que es inhibidor no selectivo de la monoaminoxidasa.
- Alimentos y bebidas con tiramina, pseudoefedrina y fenilpropanolamina: puede elevar la presión arterial.
- Anticoagulantes orales: aumenta el tiempo de protrombina.
- Antidepresivos, inhibidores de la serotonina: aumenta el riesgo del síndrome de serotonina (fiebre, excitación, temblor).

Macrólidos

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida, insuficiencia renal grave (claritromicina),[1] embarazo (claritromicina), lactancia (claritromicina), arritmia cardíaca (eritromicina), insuficiencia hepática (eritromicina).

Efectos adversos (26, 27): los más graves son colitis pseudomembranosa por crecimiento de *C. difficile* y arritmia ventricular. Exacerbación de los síntomas de miastenia grave, sobre todo asociada con el uso de antihistamínicos. Los más comunes son calambres abdominales, vómitos, diarrea, reacción alérgica; fiebre, reacción cutánea, eosinofilia; colestasis hepática; mareo, vértigo, sordera transitoria, hipoacusia; superinfección del tracto gastrointestinal o vaginal por *Candida* o bacilos gramnegativos. Con azitromicina, estenosis pilórica en niños y riesgo de torsión de puntas y arritmia fatal.

Interacción con:

- Anticoagulantes orales: aumenta el tiempo de protrombina.
- Loratadina, quinidina: aumenta la concentración de estos medicamentos y el riesgo de arritmias.
- Carbamazepina, ciclosporina, digoxina, ergotamina, teofilina, valproato, triazolam, midazolam, esteroides: aumenta el nivel y la toxicidad de estos fármacos.
- Colchicina: la claritromicina aumenta la toxicidad de la colchicina *(28)*, sobre todo ante insuficiencia renal.
- Fluconazol y ritonavir: aumenta el nivel sérico claritromicina.
- Lovastatina, atorvastatina, sinvastatina (estatinas metabolizadas por el citocromo CYP3A4): aumentan niveles de ambos. Rabdomiolisis.
- Tacrolimús: aumenta niveles séricos de este fármaco.
- Zidovudina (AZT): disminuye el nivel de AZT.

Metronidazol

Contraindicaciones: embarazo y lactancia. Hipersensibilidad. Falla hepática y discrasia. Precaución en pacientes con insuficiencia renal crónica (efectos adversos pulmonares).

Efectos adversos: convulsiones, encefalopatía, alteraciones en la función cerebelar, ataxia; neutropenia reversible, oscurecimiento de la orina, ginecomastia, gusto metálico, alteraciones gastrointestinales, pancreatitis leve; ardor uretral o vaginal; reacción cutánea maculopapulosa, urticaria y colitis pseudomembranosa.

Interacción con:

- Alcohol: efecto tipo disulfirán.
- Anticoagulantes orales: aumenta efecto.
- Disulfirán: reacción psicótica.
- Fenitoína: aumenta la toxicidad.
- Fenobarbital, rifampicina, esteroides: disminuyen la eficacia del metronidazol.
- Litio: aumenta toxicidad del litio.
- Lopinavir: aumenta efecto arritmogénico del lopinavir.
- Mebendazol: aumenta efectos adversos del metronidazol; asociado a síndrome de Stevens-Johnson.
- Microfenolato: disminuye la concentración de microfenolato.
- Sulfonilureas: riesgo de hipoglucemia.

Nitrofuranos, nitrofurantoína

Contraindicaciones: embarazo y lactancia; edad menor de 1 mes; sensibilización previa, neuropatía periférica (nitrofurantoína), hepatitis aguda, neumonitis, enuria, coliburia, insuficiencia renal (nitrofurantoína); deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (nitrofurantoína) o de piruvato deshidrogenasa; hipersensibilidad conocida.

Efectos adversos: náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal; anorexia, astenia, reacción cutánea alérgica, reacción pulmonar de hipersensibilidad aguda, subaguda y crónica; infiltrado pulmonar; alteración de la función hepática; anemia hemolítica[2] neuropatía periférica.

Interacción con:

- Espironolactona: riesgo de hiperpotasemia.

Penicilinas (penicilinas naturales, ampicilina, amoxicilina con o sin inhibidores de betalactamasas[5] y penicilinas semisintéticas antiestafilococo, penicilinas anti *Pseudomonas* + inhibidores de betalactamasas.[5])

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida.

Efectos adversos: alergia, p. ej., anticuerpos IgE, anafilaxia, urticaria temprana, anticuerpos citotóxicos,[5] complejos antígeno anticuerpo, enfermedad del suero, hipersensibilidad retardada, dermatitis de contacto, diarrea, enterocolitis, anemia hemolítica,[5] alteraciones de las plaquetas; aumento de la aspartato transaminasa; sobrecarga de sodio, hipokalemia, hiperkalemia aguda; convulsiones;[5] nefritis intersticial, cistitis hemorrágica;[5] con amoxicilina, hepatitis colestática *(28, 29)*.

Penicilinas (cont.)

Interacción con:

- Alopurinol: aumenta riesgo de eritema con ampicilina.
- Anticonceptivos orales: disminuye su efecto.
- Cefoxitina: antagonismo en el tratamiento de infecciones por cepas de *Pseudomonas*.
- Heparina y anticoagulantes orales: con piperacilina/tazobactam y cefoperazona/sulbactam aumenta el riesgo de sangrado.
- Metotrexato: aumenta la toxicidad del metotrexato. Con piperacilina/tazobactam, disminuye la eliminación renal de metotrexato.
- Probenecid: aumenta los niveles de penicilinas.
- Tetraciclina: puede antagonizar el efecto bactericida de la oxacilina. Puede disminuir la actividad antibacteriana de ticarcilina/clavulanato.
- Vancuronio: con piperacilina/tazobactam, aumenta y prolonga bloqueo neuromuscular.
- Vancomicina: con piperacilina/tazobactam, riesgo de nefrotoxicidad.

Pirazinamida

Contraindicaciones: embarazo, insuficiencia hepática o renal, porfiria, enfermedad gotosa grave.

Efectos adversos: náuseas y vómitos, reacción de hipersensibilidad, dolores articulares, hiperuricemia, ictericia, aumento de las transaminasas séricas por hepatotoxicidad. Nefritis intersticial. Rabdomiolisis con mioglobinuria.

Interacción con:

- Alopurinol, probenecid: disminuye la acción uricosúrica.
- Ciclosporina: niveles erráticos de ambos fármacos.
- Rifampicina: disminuye el nivel plasmático de rifampicina.

Polimixinas *(29, 30)*

Contraindicaciones: polimixina b, hipersensibilidad conocida. Colistina, hipersensibilidad a polimixinas. El colistimetato de sodio está contraindicado en miastenia grave. En caso de insuficiencia renal, ajustar la dosis y administrar con precaución.

Efectos adversos: polimixina B: nefrotoxicidad, bloqueo neuromuscular y parestesias.

Interacción de poliximina B con:

- BCG: disminuye los efectos terapéuticos de la vacuna BCG.
- Bloqueadores neuromusculares: aumenta el bloqueo neuromuscular.
- Colistina: aumenta los efectos de bloqueo neuromuscular.
- Quinina y quinidina parenteral: aumenta la neurotoxicidad.

Quinolonas *(31-41)*

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida, embarazo y lactancia; insuficiencia renal grave.

Quinolonas (cont.)

Efectos adversos: cefalea moderada, anorexia, náuseas, vómitos, gusto desagradable, diarrea; insomnio, alteraciones del humor, mareo, convulsiones,[2] reacción cutánea alérgica, fototoxicidad; artropatía, erosión de cartílago, ruptura de tendón; neuropatía periférica; prolongación del espacio QT; riesgo de insuficiencia valvular y regurgitación cardíaca. Aneurisma y disección aórtica en pacientes con factores de riesgo. Leucopenia y eosinofilia y aumento asintomático de transaminasas. Hipoglucemia grave *(34, 35)*.

Pancreatitis, insuficiencia renal aguda y exacerbación de la miastenia grave. Con ciprofloxacina y moxifloxacina, uveítis; con levofloxacina y moxifloxacina, lesión hepática aguda.

Interacción con:

- Antiácidos (calcio, magnesio, aluminio) o sucralfato, hierro, zinc, productos lácteos: disminuyen la absorción de las quinolonas.
- Antiarrítmicos: aumentan el intervalo QT (amiodarona y procainamida).
- Antiinflamatorios no esteroideos y foscarnet: incremento de estimulación del sistema nervioso central; pueden provocar convulsiones.
- Ciclosporina: posible aumento de nefrotoxicidad. Con levofloxacina, aumenta la concentración de ciclosporina.
- Ciprofloxacina: aumenta la concentración de ciprofloxacina.
- Clozapina: aumenta la concentración de clozapina.
- Diazepam: aumenta los niveles de diazepam.
- Didanosina: disminuye la absorción.
- Fenitoína: probable reducción de la concentración de fenitoína.
- Gliburida: con ciprofloxacina, hipoglucemia grave.
- Insulina: fluctuación de la glucemia.
- Itraconazol: con ciprofloxacina, aumenta la concentración de itraconazol.
- Pentoxifilina: con ciprofloxacina, cefalea.
- Probenecid: disminuye la secreción tubular de ciprofloxacina y aumenta sus niveles séricos.
- Sulfonilureas: con levofloxacina y ciprofloxacina, riesgo de hipoglucemia.
- Tacrolimús: con levofloxacina, aumenta la concentración de tacrolimús.
- Teofilina: pueden aumentar los niveles de teofilina.
- Warfarina: puede aumentar el efecto anticoagulante de la warfarina.

Rifabutina

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida; plaquetopenia (< 50 000/mm^3) o leucopenia (< 1000/mm^3); colitis. No administrar junto con saquinavir. Ajuste de dosis ante insuficiencia renal.

Efectos adversos: náuseas, vómitos, aumento de enzimas hepáticas, ictericia, gastritis, anorexia, diarrea, dolor abdominal, flatulencia, dispepsia, leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, anemia, artralgia, mialgia, fiebre, erupción, uveítis mediana a grave, reversible.

Rifabutina (cont.)

Interacción con:

- Dapsona, metadona y otros narcóticos, anticoagulantes, corticosteroides, ciclosporina, glucósidos cardiotónicos, quinidina, sulfonilureas y otros hipoglucemiantes, analgésicos, anticonceptivos orales: disminuye el nivel plasmático de estos medicamentos.
- Indinavir, nelfinavir, fluconazol, amprenavir, claritromicina: absorción disminuida por ácido paraaminosalicílico y antiácidos.
- Ketoconazol, barbitúricos, diazepam, verapamilo, betabloqueadores, clofibrato, progestinas, disopiramida, mexiletina, cloranfenicol, anticonvulsivos: disminuye la acción de estos medicamentos.
- Saquinavir, ritonavir: no asociar.

Rifampicina

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida; gastritis aguda; hepatitis. En lo posible, no administrar en los primeros 6 meses de embarazo, excepto en casos de tuberculosis y brucelosis. Pacientes con VIH en tratamiento antirretroviral. Precaución ante alcoholismo, hiperbilirrubinemia, porfiria y alteración hepática.

Efectos adversos: mareo, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos; coloración de la orina (anaranjada o roja), insuficiencia renal aguda, cefalea, ictericia, aumento de las transaminasas o de la bilirrubina; púrpura, prurito y exantema. La administración prolongada puede causar reacción cutánea maculopapular o dermatitis exfoliativa. Cautela en caso de pacientes con lentes de contacto.

Interacción con:

- Barbitúricos, atovacuona, betabloqueadores, digoxina, diazepam, cloranfenicol, anticonceptivos orales, corticosteroides, ciclosporina, doxiciclina, estrógenos, fluconazol, itraconazol, sulfonilureas, nifedipina, teofilina, cimetidina, fenitoína, triazolam, verapamil, anticoagulantes e hipoglucemiantes orales: disminuyen la vida media y eficacia de estos medicamentos.
- Claritromicina, trimetoprima/sulfametoxazol: aumentan los niveles de rifampicina.
- Determinación microbiológica de ácido fólico y vitamina B12: altera el resultado.
- Estatinas, bloqueadores del calcio, tacrolimús, quinidina y propafenona: disminuye la concentración plasmática de estos fármacos.
- Halotano, pirazinamida e isoniacida: efecto aditivo de hepatotoxicidad.
- Inhibidores de proteasas, zidovudina, raltegravir y nevirapina: disminuyen los niveles de estos fármacos.
- Medios radiológicos de contraste y bromosulftaleína: disminuye la excreción biliar de estas sustancias.

Tetraciclinas

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida, insuficiencia renal;[1] embarazo y lactancia; fotosensibilidad; edad menor de 8 años; seudotumor cerebral.

Efectos adversos: reacciones de hipersensibilidad, como anafilaxia, urticaria, edema local, eritema, síndrome similar a lupus eritematoso, cuando se administra por tiempo prolongado; pigmentación de uñas, piel y esclerótica;[6] fotosensibilidad. Decoloración o coloración de los dientes en niños; ulceraciones esofágicas, dolor epigástrico, diarrea, vómitos, alteración de la función hepática (sobre todo en embarazadas); agrava lesiones renales previas; vértigo;[1] moniliasis oral o vaginal y colonización de especies bacterianas resistentes a tetraciclinas. Al igual que otros antibióticos, puede producir colitis pseudomembranosa (tigeciclina). La tigeciclina también puede producir náuseas y vómitos en hasta 10% de los pacientes e hipofibrinogenemia *(42-44)*.

Interacción con:

- Alcohol, antiácidos (con calcio, magnesio y aluminio), bicarbonato de sodio, barbitúricos, carbamazepina, hierro oral, fenitoína, productos lácteos, didanosina, sucralfato y bismuto: disminuyen la absorción de la tetraciclina.
- Digoxina: aumenta el efecto de la digoxina.
- Anticoagulantes orales: aumenta el tiempo de protrombina.
- Metoxiflurano: nefrotoxicidad.
- Litio: aumenta el efecto del litio.
- Metotrexato: aumenta el efecto del metotrexato.
- Teofilina: aumenta la toxicidad de la teofilina.

Trimetoprima/sulfametoxazol *(45, 46)*

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida a uno de los fármacos, anemia megaloblástica, embarazo (últimas 2 semanas), lactancia, edad < 2 meses; insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática, porfiria, deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. En caso de obstrucción intestinal, administrar por vía intravenosa.

Efectos adversos: anemia hemolítica aguda; reacción de hipersensibilidad (eritema nodoso o multiforme, erupción, vasculitis y anafilaxia, náuseas, vómitos, diarrea), enfermedad del suero, reacción cutánea, síndrome similar a lupus eritematoso, fiebre, cefalea, depresión, necrosis hepática, ictericia; prurito, erupción cutánea; hiperpotasemia e insuficiencia renal aguda y aumento de la creatinina.

Interacción con:

- Anticoagulantes orales: aumenta el tiempo de protrombina.
- Anticonceptivos, 6-mercaptopurina: disminuye los efectos de ambos.
- Ciclosporina: disminuye los niveles de ciclosporina.
- Digoxina: aumento del nivel de digoxina con sulfasalazina.
- Espironalactona, antagonistas de los receptores de angiotensina II: riesgo de hiperpotasemia.

Trimetoprima/sulfametoxazol (cont.)

Interacción con: (cont.)

- Fenitoína, dapsona, ciclosporina, procainamida, rifampicina, loperamida y warfarina: aumenta las concentraciones séricas de estos medicamentos.
- Indometacina, fenilbutazona, salicilatos, probenecid: aumentan la actividad de las sulfonamidas.
- Hipoglucemiantes orales: aumenta riesgo de hipoglucemia.
- Metotrexato y pirimetamina: aumenta el riesgo de anemia megaloblástica.
- Óxido nítrico: metahemoglobinemia en pacientes pediátricos.
- Sulfonilureas: aumenta el riesgo de hipoglucemia.
- Tiopental: aumenta el efecto del tiopental.

[1] Ajustar la dosis según el aclaramiento de creatinina.
[2] Poco común.
[3] Infusión rápida con imipenem.
[4] Cefaclor.
[5] Con clavulanato.
[6] Minociclina.

Referencias – Capítulo 9

1. Aronson J. Meyler's side effects of drugs: The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions, Sixteenth Edition. Elsevier Science; 2015.
2. Gobierno de Canadá. Canada vigilance adverse drug reaction online database. Disponible en: www.canada.ca.
3. Ramanathan MR, Howell C K, Sanders JM. Chapter 28: Drugs in tuberculosis and leprosy. En: Sidhartha DR editor. A worldwide yearly survey of new data in adverse drug reactions. Cambridge, MA: Elsevier; 2019. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/bookseries/side-effects-of-drugs-annual/vol/41/suppl/C.
4. Buschiazzo HO, Cañás M, Mordujovich P, Aguirre J, et al. Formulario Terapéutico Nacional. 13° ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: COMRA; 2018. Disponible en: https://fcm.aulavirtual.unc.edu.ar/pluginfile.php/300958/mod_folder/content/0/00_Formulario_Terapeutico_COMRA_11_Edic.pdf?forcedownload=1.
5. Zhao S, et al. Reversible black tongue: a little known side effect of imipenem/cilastatin and evidence for novel mode of action. J Clin Pharm Ther. 2020;45(2):370-372.
6. Adams R, Chopra P, Miranda R, Calderon A. Ertapenem-induced encephalopathy. BMJ Case Rep. 2020;13(6):e231875.
7. El Nekidy WS, Elrefaei H, St John TJ, Attallah N, Kablaoui F, Nusair A, et al. Ertapenem neurotoxicity in hemodialysis patients-safe and effective dosing is still needed: a retrospective study and literature review. Ann Pharmacother. 2021;55(1):52-58.
8. Chai PY, Chang TC, Chen YH, Chen YC, Tam Ka-Wai. Effect of drug interactions between carbapenems and valproate on serum valproate concentration: a systematic review and meta-analysis. Expert Opin Drug Saf. 2021;20(2):215-223.
9. Hernández-Ramos JA, Caro-Telle JM, Bruni-Montero MA, Canales-Siguero D, Ferrari-Piquero JM. Interaction between valproic acid and meropenem or ertapenem in patients with epilepsy: clinical relevance and results from pharmaceutical intervention. Farm Hosp. 2021;45(6):335-339.

10. Liu Y, Sung YF, Li SY. An Uncommon Case of Black Hairy Tongue Induced by Antibiotics. Am J Med Sci. 2021;362(4):e31-e32.
11. Jalgaonkar SV, Parmar UI. Drug-induced hemolytic anemia due to cefoperazone-sulbactam: challenges in reaching diagnosis. J Postgrad Med. 2023;69(1):9-10.
12. Mause E, Selim M, Velagapudi M. Cefazolin-induced hemolytic anemia: a case report and systematic review of literature. Eur J Med Res. 2021;26(1):133.
13. Wang W, Liu Y, Yu C, Tan J, Xiong W, Dong D, et al. Cefoperazone-sulbactam and risk of coagulation disorders or bleeding: a retrospective cohort study. Expert Opin Drug Saf. 2020;19(3):339-347.
14. Zeng L, Wang C, Jiang M, Chen K, Zhong H, Chen Z, et al. Safety of ceftriaxone in paediatrics: a systematic review. Arch Dis Child. 2020;105(10):981-985.
15. Cuzzolin L, Oggiano AM, Clemente MG, Locci C, Antonucci L, Antonucci. Ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children: do we know enough? Fundam Clin Pharmacol. 2021;35(1):40-52.
16. Hotta K, Hashimura N, Takatsuka M, Matsuyama T, Kouishirou N, Yabusako T, et al. Ceftriaxone-associated pseudolithiasis in elderly people: frequency and risk factors. Intern Med. 2021;60(24):3857-3864.
17. Court R, Centner C, Chirehwa M, Wiesner L, Denti P, de Vries N. Neuropsychiatric toxicity and cycloserine concentrations during treatment for multidrug-resistant tuberculosis. Int J Infect Dis. 2021;105:688-694.
18. Alniemi DT, Wetter DA, Bridges AG, El-Azhary RA, Davis MD, Camilleri MJ, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: clinical characteristics, etiologic associations, treatments, and outcomes in a series of 28 patients at Mayo Clinic, 1996-2013. Int J Dermatol. 2017;56(4):405-414.
19. Croy C, Buehrle K, Austin Szwak J. Clindamycin-associated acute generalized exanthematous pustulosis. J Clin Pharm Ther. 2017;42(4):499-501.
20. Fransen M, Verstraeten VLRM. Cutaneous vasculitis caused by clindamycin. Dermatitis. 2021;32(6):e100-e101.
21. Monteagudo B, Cabanillas M, Iriarte P, Ramirez-Santos A, Leon-Muinos E, Gonzalez-Vilas D, et al. Clindamycin-induced maculopapular exanthema with preferential involvement of striae distensae: a Koebner phenomenon? Acta Dermatovenerol Croat. 2018;26(1): 61-63.
22. Smeets TJ, Jessurun N, Harmark L, Kardaun SH. Clindamycin-induced acute generalised exanthematous pustulosis: five cases and a review of the literature. Neth J Med. 2016;74(10):421-428.
23. Jain AK, Sharma P. Ethionamide induced blue vision (cyanopsia): Case report. Indian J Tuberc. 2020;67(3):333-335.
24. Ge QP, Wang QF, Duan HF, Wang J, Chu NH. Clinical analysis of protionamide and paraaminosalicylic acid induced hepatotoxicity in 129 cases. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases. 2013;36(10):737-740.
25. Tsutsumi T, Imai S, Kashiwagi H, Sato Y, Sugawara M, Takekuma Y. Investigation of the risk factors of vomiting during linezolid therapy: a retrospective observational study. Eur J Clin Pharmacol. 2022;78(2):279-286.
26. Root AA, Wong AYS, Ghebremichael-Weldeselassie Y, Smeeth L, Bhaskaran K, Evans SJW, et al. Evaluation of the risk of cardiovascular events with clarithromycin using both propensity score and self-controlled study designs. Br J Clin Pharmacol 2016;82:512-521.
27. Tan MS, Gomez-Lumbreras A, Villa-Zapata L, Malone DC. Colchicine and macrolides: a cohort study of the risk of adverse outcomes associated with concomitant exposure. Rheumatol Int. 2022;42(12):2253-2259.

28. Beraldo DO, Melo JF, Bonfim AV, Teixeira AA, Teixeira RA, Duarte AL. Acute cholestatic hepatitis caused by amoxicillin/clavulanate. World J Gastroenterol. 2013;19(46):8789-8792. Disponible en: https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v19.i46.8789
29. Mirjalili M, Mirzaei E, Vazin A. Pharmacological agents for the prevention of colistin-induced nephrotoxicity. Eur J Med Res. 2022;27(1):64.
30. Meysam S, et al. Colistin induced acute kidney injury in critically ill children: a prospective study utilizing RIFLE criteria. Daru. 2022;30(1):11-15.
31. Bove C, Baldock RA, Champigneulle O, Martin L, Bennett CL. Fluoroquinolones: old drugs, putative new toxicities. Expert Opin Drug Saf. 2022;21(11):1365-1378.
32. Gobierno de España. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2020. Fluoroquinolonas de uso sistémico o inhalado: riesgo de insuficiencia valvular y regurgitación cardíaca. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/fluoroquinolonas-de-uso-sistemico-o-inhalado-riesgo-de-insuficiencia-valvular-y-regurgitacion-cardiaca/.
33. Liao SH, Hu SY, How CK, Hsieh VC, Chiu CS, Hsieh MS. Risk for hypoglycemic emergency with levofloxacin use, a population-based propensity score matched nested case-control study. PLoS One. 2022,4;17(4):e0266471.
34. Ellis DE, Hubbard RA, Willis AW, Zuppa AF, Zaoutis TE, Hennessy S. Comparative risk of serious hypoglycemia among persons dispensed a fluoroquinolone versus a non-fluoroquinolone antibiotic. Diabetes Res Clin Pract. 2022;185:109225.
35. Pasternak B, Inghammar M, Svanstrom H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. BMJ. 2018;360:k678.
36. Raguideau F, Lemaitre M, Dray-Spira R, Zureik M. Association between oral fluoroquinolone use and retinal detachment. JAMA Ophthal. 2016;134:415-421.
37. Riccardi N, Canetti D, Rodari P, Besozzi G, Saderi L, Dettori M, et al. Tuberculosis and pharmacological interactions: A narrative review. Curr Res Pharmacol Drug Discov. 2021; 2:100007.
38. Vouga Ribeiro N, Gouveia Melo R, Guerra NC, Nobre A, Fernandes R, Pedro LM. Fluoroquinolones are associated with increased risk of aortic aneurysm or dissection: systematic review and meta-analysis. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2021;33(4): 907-918.
39. Gopalakrishnan C, Bykov K, Fischer MA, Connolly JG, Gagne JJ, Fralick M. Association of fluoroquinolones with the risk of aortic aneurysm or aortic dissection. JAMA Intern Med. 2020;180(12):1596-1605.
40. Dong YH, Chang CH, Wang JL, Wu LC, Lin JW, Toh S. Association of infections and use of fluoroquinolones with the risk of aortic aneurysm or aortic dissection. JAMA Intern Med. 2020;180(12):1587-1595.
41. Administración de Alimentos y Medicamentos. FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes. White Oak: FDA; 2018. Disponible en: https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm611032.htm.
42. Campany-Herrero D, Larrosa-Garcia M, Lalueza-Broto P, Rivera-Sánchez L, Espinosa-Pereiro J, Mestre-Torres J, et al. Tigecycline-associated hypofibrinogenemia in a real-world setting. Int J Clin Pharm. 2020;42(4):1184-1189.
43. Hu J, Xiao YH, Zheng Y, Lai YX, Fang XL, Fang Q. Clinical characteristics and risk factors of tigecycline-associated hypofibrinogenaemia in critically ill patients. Eur J Clin Pharmacol. 2020;76(7):913-922.
44. Zhang Q, Wang J, Liu H, Ma W, Zhou S, Zhou J. Risk factors for tigecycline-induced hypofibrinogenaemia. J Clin Pharm Ther. 2020;45(6):1434-1441.

45. Antia C, Persad L, Alikhan A. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced drug eruption with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). J Drugs Dermatol. 2017;16(10):1043- 1046.
46. Muanda FT, Sheehy O, Berard A. Use of trimethoprim–sulfamethoxazole during pregnancy and risk of spontaneous abortion: a nested case control study. Br J Clin Pharmacol 2018;84(6):1198-1205.

10. FUNCIÓN RENAL Y TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES

La insuficiencia renal puede afectar todos los aspectos de la farmacocinética: absorción, distribución, metabolismo y excreción. Por este motivo, la dosificación de los antimicrobianos cambia según el grado de disfunción renal, con ajustes propios para cada medicamento.

Estas recomendaciones se presentan por separado para pacientes pediátricos (cuadro 10.1), neonatos que requieren administración de vancomicina (cuadro 10.2) y adultos (cuadro 10.3). Las bandas de función renal, expresadas como aclaramiento de creatinina estimada, varían según el fármaco, siguiendo la división utilizada en las fuentes consultadas.

El aclaramiento de creatinina puede estimarse a partir de la concentración de creatinina plasmática, utilizando ecuaciones validadas. Tales ecuaciones pierden precisión cuando la función renal está cambiando en forma rápida. Para los pacientes pediátricos, la función renal se estima mediante la ecuación de Schwartz modificada, que no ha sido validada para niños menores de 1 año de edad. Se sugiere consultar con un profesional farmacéutico el ajuste de dosis apropiado para niños de ese grupo de edad con insuficiencia renal.

La dosificación de los antimicrobianos puede variar según la enfermedad de que se trate. En los cuadros que siguen, se consignan las dosis habituales de los fármacos y, en algunos casos, las utilizadas para indicaciones específicas. Sin embargo, se recomienda revisar las dosis para pacientes con función renal normal en el capítulo correspondiente a la enfermedad en cuestión y luego aplicar el ajuste sugerido en estos cuadros.

Cuadro 10.1 Tratamiento antimicrobiano según el aclaramiento de creatinina y el fármaco, pacientes pediátricos

	Aclaramiento de creatinina estimada (ml/min)				
Antimicrobiano iv	**> 50**	**25-50**	**10-24**	**< 10**	**Hemodiálisis (HD)**
Aciclovir					
Virus herpes simple (VHS)	5-10 mg/kg c/8 h	5-10 mg/kg c/12 h	5-10 mg/kg c/24 h	2,5-5 mg/kg c/24 h	2,5-5 mg/kg c/24 h post HD
Herpes zóster	10 mg/kg c/8 h	10 mg/kg c/12 h	10 mg/kg c/24 h	5 mg/kg c/24 h	5 mg/kg c/24 h post HD
Encefalitis por VHS	10-15 mg/kg c/8 h	10-15 mg/kg c/12 h	10-15 mg/kg c/24 h	5-7,5 mg/kg c/24 h	5-7,5 mg/kg c/24 h post HD
Infección neonatal	20 mg/kg c/8 h	Tradicionalmente, no se evalúa el aclaramiento de creatinina en neonatos. Si la función renal es una preocupación, evalúese caso por caso.			
Ampicilina	**Máxima dosis diaria = 8 g; 2 g/dosis**				
Infección leve-moderada	50 mg/kg c/6 h	50 mg/kg c/6-8 h	50 mg/kg c/8-12 h	50 mg/kg c/12 h	50 mg/kg c/12 h
Infección grave (SNC, endocarditis)	100 mg/kg c/6 h	100 mg/kg c/6-8 h	100 mg/kg c/8-12 h	100 mg/kg c/12 h	100 mg/kg c/12 h
Ampicilina/sulbactam	**Dosificación basada en ampicilina. Máxima dosis diaria = 8 g ampicilina (12 g ampicilina/sulbactam)**				
Infección leve-grave	50 mg/kg c/6 h	50 mg/kg c/6-8 h	50 mg/kg c/12 h	50 mg/kg c/24 h	50 mg/kg c/12-24 h
Aztreonam	**Máxima dosis diaria = 8 g**				
Infección leve-moderada	30 mg/kg c/8 h	30 mg/kg c/8 h	15-20 mg/kg c/8 h	7,5-10 mg/kg c/12 h	7,5-10 mg/kg c/12 h
Infección grave	30 mg/kg c/6 h	30 mg/kg c/6 h	15-20 mg/kg c/8 h	7,5-10 mg/kg c/12 h	7,5-10 mg/kg c/12 h

SNC: sistema nervioso central.

Cuadro 10.1 Tratamiento antimicrobiano según el aclaramiento de creatinina y el fármaco, pacientes pediátricos (cont.)

Antimicrobiano iv	Aclaramiento de creatinina estimada (ml/min)				Hemodiálisis (HD)
	> 50	25-50	10-24	< 10	
Cefazolina	**Máxima dosis diaria = 6 g; 2 g/dosis**				
Profilaxis quirúrgica	30 mg/kg c/8 h	30 mg/kg c/8 h	25 mg/kg c/12 h	25 mg/kg c/24 h	25 mg/kg c/24 h
Infección leve-moderada	33 mg/kg c/8 h	33 mg/kg c/8 h	25 mg/kg c/12 h	25 mg/kg c/24 h	25 mg/kg c/24 h
Infección grave (osteomielitis, SNC, fibrosis quística)	50 mg/kg c/8 h	50 mg/kg c/8 h	25-37 mg/kg c/12 h	25-37 mg/kg c/24 h	25 mg/kg c/24 h
Cefepima	**Máxima dosis diaria = 6 g; 2 g/dosis**				
Infección leve-moderada	50 mg/kg c/8 h	50 mg/kg c/12 h	50 mg/kg c/24 h	50 mg/kg c/48 h	50 mg/kg c/24 h
Fibrosis quística: máx. 8 g/d	50 mg/kg c/6 h	50 mg/kg c/12 h	50 mg/kg c/24 h	50 mg/kg c/48 h	50 mg/kg c/24 h
Cefotaxima	**Máxima dosis diaria = 12 g**				
Infección leve-moderada	50 mg/kg c/8 h	50 mg/kg c/8 h	50 mg/kg c/12 h	50 mg/kg c/24 h	50 mg/kg c/24 h
Infección grave (SNC)	50 mg/kg c/6 h	50 mg/kg c/6 h	50 mg/kg c/12 h	50 mg/kg c/24 h	50 mg/kg c/24 h
Cefoxitina	**Máxima dosis diaria = 8 g; 2 g/dosis**				
Infección leve-moderada	20-30 mg/kg c/6 h	20-30 mg/kg c/8 h	20-30 mg/kg c/12 h	20-30 mg/kg c/24 h	20-30 mg/kg c/24 h
Infección grave	40 mg/kg c/6 h	40 mg/kg c/8 h	40 mg/kg c/12 h	40 mg/kg c/24 h	40 mg/kg c/24 h
Ceftazidima	**Máxima dosis diaria = 6 g**				
Infección leve-grave	50 mg/kg c/8 h	50 mg/kg c/12 h	50 mg/kg c/24 h	50 mg/kg c/48 h	50 mg/kg c/48 h
Fibrosis quística: máx. 8 g/d	50 mg/kg c/6 h	50 mg/kg c/12 h	50 mg/kg c/24 h	50 mg/kg c/48 h	50 mg/kg c/48 h
Ceftriaxona	**Máxima dosis diaria = 4 g; 2 g/dosis**				
Infección leve-moderada	50 mg/kg c/24 h	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio
Neumonía, sepsis	75 mg/kg c/12-24 h	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio
Infección grave	50 mg/kg c/12 h	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio

SNC: sistema nervioso central.

Cuadro 10.1 Tratamiento antimicrobiano según el aclaramiento de creatinina y el fármaco, pacientes pediátricos (cont.)

	Aclaramiento de creatinina estimada (ml/min)				
Antimicrobiano iv	**> 50**	**25-50**	**10-24**	**< 10**	**Hemodiálisis (HD)**
Cidofovir[a]	**La dosificación en disfunción renal y HD no está bien establecida; monitorear efectos adversos y respuesta clínica.**				
	5 mg/kg semanal	1 mg/kg 3 veces/ semana	1mg/kg 3 veces/ semana	0,5 mg/kg/semanal	2 mg/kg semanal
Ciprofloxacina	**Máxima dosis diaria = 1,2 g; 400 mg/dosis**				
Infección leve-moderada	10 mg/kg c/12 h	10 mg/kg c/12 h	10 mg/kg c/18 h	10 mg/kg c/24 h	10 mg/kg c/24 h
Infección grave (neumonía, SNC, osteomielitis, *Pseudomonas*, fibrosis quística)	10 mg/kg c/8 h	10 mg/kg c/8 h	15 mg/kg c/18 h	15 mg/kg c/24 h	15 mg/kg c/24 h
Colistina					
	2,5 mg/kg c/12 h	1,25 mg/kg c/12 h	1,25 mg/kg c/12 h	1,5 mg/kg c/36 h	1,5 mg/kg c/24-48 h
Daptomicina	**No se recomienda administrar a menores de 1 año de edad**				
1 a 6 años de edad	12 mg/kg c/24 h	12 mg/kg c/24 h	8 mg/kg c/24 h	8 mg/kg c/48 h	8 mg/kg c/48 h
7 a 11 años de edad	9 mg/kg c/24 h	9 mg/kg c/24 h	6 mg/kg c/24 h	6 mg/kg c/48 h	6 mg/kg c/48 h
12 a 17 años de edad	7 mg/kg c/24 h	7 mg/kg c/24 h	6 mg/kg c/24 h	6 mg/kg c/48 h	6 mg/kg c/48 h
Fluconazol	**Tratamiento máx. dosis = 400 mg/d (*Candida*, excepto *C. albicans* 800 mg/d). Profilaxis máxima dosis diaria = 400 mg**				
Profilaxis	6 mg/kg c/24 h	3 mg/kg c/24 h	3 mg/kg c/24 h	3 mg/kg c/48 h	3 mg/kg c/48 h
Infección grave	12 mg/kg c/24 h	6 mg/kg c/24 h	6 mg/kg c/24 h	6 mg/kg c/48 h	6 mg/kg c/48 h

SNC: sistema nervioso central.

[a] Aunque está contraindicado por la FDA, en casos de TFG (tasa de filtración glomerular) ≤ 55 ml/min o proteinuria ≥100 mg/dl, las dosis consignadas se han usado para pacientes trasplantados con virosis sistémicas graves y función renal reducida.

Cuadro 10.1 Tratamiento antimicrobiano según el aclaramiento de creatinina y el fármaco, pacientes pediátricos (cont.)

Foscarnet, ganciclovir y valganciclovir						
	Aclaramiento de creatinina estimada (ml/min)					
Antimicrobiano iv	**70 ≤ 90**	**50-69**	**25-49**	**10-24**	**< 10**	**Hemodiálisis**
Foscarnet	**Dosis con función renal normal: 90 mg/kg/iv c/12 h**					
	70-90 mg/kg c/12 h	50-70 mg/kg c/12 h	50-80 mg/kg c/12 h	40 mg/kg c/24 h	20 mg/kg c/24 h	40-60 mg/kg, luego de la diálisis
Ganciclovir	**> 70**	**50-69**	**25-49**	**10-24**	**< 10**	**Hemodiálisis**
CMV inducción	5 mg/kg c/12 h	2,5 mg/kg c/12 h	2,5 mg/kg c/24 h	1,25 mg/kg c/24 h	Véase dosis HD	1,25 mg/kg 3 veces/semana
CMV mantenimiento	5 mg/kg c/24 h	2,5 mg/kg c/24 h	1,25 mg/kg c/24 h	0,625 mg/kg c/24 h	Véase dosis HD	0,625 mg/kg 3 veces/semana
Valganciclovir (por vía oral)	**≥ 60**	**40-59**	**25-39**	**10-24**	**< 10**	**Hemodiálisis**
CMV inducción	15 mg/kg c/12 h (máx. 900 mg/dosis)	7,5 mg/kg c/12 h (máx. 450 mg/dosis)	7,5 mg/kg c/24 h (máx. 450 mg/dosis)	7,5 mg/kg c/48 h (máx. 450 mg/dosis)	Uso no recomendado, considerar ganciclovir	Uso no recomendado, considerar ganciclovir
CMV mantenimiento	15 mg/kg c/24 h (máx. 900 mg/dosis)	7,5 mg/kg c/24 h (max 450 mg/dosis)	7,5 mg/kg c/48 h (máx. 450 mg/dosis)	7,5 mg/kg 2 veces/semana (máx. 450 mg/dosis)		

CMV: citomegalovirus.

Cuadro 10.1 Tratamiento antimicrobiano según el aclaramiento de creatinina y el fármaco, pacientes pediátricos (cont.)

Antimicrobiano iv	Aclaramiento de creatinina estimada (ml/min)				Hemodiálisis (HD)
	> 50	25-50	10-24	< 10	
Levofloxacina	**Máxima dosis diaria = 750 mg**				
< 5 años de edad	10 mg/kg c/12 h	10 mg/kg c/12 h	10 mg/kg c/24 h	10 mg/kg c/48 h	10 mg/kg c/48 h
≥ 5 años de edad	10 mg/kg c/24 h	10 mg/kg c/24 h	10 mg/kg c/24 h	10 mg/kg c/48 h	10 mg/kg c/48 h
5 a 9 años de edad con infección grave (SNC, neumonía)	7 mg/kg c/12 h	7 mg/kg c/12 h	10 mg/kg c/24 h	10 mg/kg c/48 h	10 mg/kg c/48 h
Meropenem	**Máxima dosis diaria = 6 g**				
Infección moderada-grave	20-30 mg/kg c/8 h	20-30 mg/kg c/12 h	10-15 mg/kg c/12 h	10-15 mg/kg c/24 h	10-15 mg/kg c/24 h
Meningitis, fibrosis quística	40 mg/kg c/8 h	40 mg/kg c/12 h	20 mg/kg c/12 h	20 mg/kg c/24 h	20 mg/kg c/24 h
Piperacilina/tazobactam	**Dosificación basada en piperacilina. Máxima dosis diaria = 16 g de piperacilina (18 g piperacilina/tazobactam)**				
Infección leve-moderada	75 mg/kg c/8 h	50 mg/kg c/6 h	50 mg/kg c/8 h	50 mg/kg c/8 h	50 mg/kg c/12 h
Infección grave	100 mg/kg c/6 h	65 mg/kg c/6 h	65 mg/kg c/8 h	65 mg/kg c/8 h	75 mg/kg c/12 h
Trimetoprima/sulfametoxazol (TMP/SMX)	**Dosificación basada en TMP**				
Profilaxis	5 mg/kg c/24 h o LMV	5 mg/kg c/24 h o LMV	5 mg/kg c/24 h o LMV	5 mg/kg c/24 h o LMV	5 mg/kg c/24 h o LMV
Infección moderada-grave	3-6 mg/kg c/12 h	3-6 mg/kg c/12 h	3-6 mg/kg c/12 h	3-6 mg/kg c/24 h	5 mg/kg c/24 h
Infección grave, meningitis	5 mg/kg c/6 h	5-7,5 mg/kg c/8 h	5 mg/kg c/8-12 h	5-10 mg/kg c/24 h	5-10 mg/kg c/24 h

LMV: lunes, miércoles, viernes; SNC: sistema nervioso central.

Cuadro 10.1 Tratamiento antimicrobiano según el aclaramiento de creatinina y el fármaco, pacientes pediátricos (cont.)

Vancomicina				
Neonatos a término hasta 1 mes de edad, por peso	**Aclaramiento de creatinina estimada (ml/min)**			
	> 50	**30-50**	**10-29**	**< 10 y hemodiálisis**
			La dosis para neonatos a término figura en el cuadro 10.2, a continuación.	
> 44 semanas de gestación y niños. Dosis máxima inicial recomendada: 1000 mg/dosis; en las infecciones graves,[b] se puede llegar hasta 1500 mg/dosis.				
Dosis inicial	15 mg/kg c/6 h	15 mg/kg c/8-12 h	15 mg/kg c/12-24 h	15 mg/kg x 1 ajustados en base a niveles aleatorios.
Adolescentes (13 a 18 años). Dosis máxima inicial recomendada: 1000 mg/dosis; en las infecciones graves,[b] se puede llegar hasta 1500 mg/dosis.				
Dosis inicial	15 mg/kg c/8 h	15 mg/kg c/12 h	15 mg/kg c/24 h	15 mg/kg x 1 ajustados en base a niveles aleatorios.

[b] Infección grave: neumonía, meningitis, osteomielitis, endocarditis, bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

Cuadro 10.1 Tratamiento antimicrobiano según el aclaramiento de creatinina y el fármaco, pacientes pediátricos (cont.)

Aminoglucósidos: dosis neonatal de tobramicina y gentamicina				
Peso	**Edad posnatal (en días)**	**Dosis**	**Pico**	**Valle**
< 1 kg	≤ 14	5 mg/kg c/48 h	Determinar el pico de 30 min al cabo de 30 min de infusión, alrededor de la 3.ª o 4.ª dosis Objetivo 5-12 µg/ml	Determinar el valle 30 min antes de la próxima dosis, alrededor de la 3.ª o 4.ª dosis Objetivo < 1 µg/ml
	15-28	5 mg/kg c/36 h		
1-2 kg	≤ 14	5 mg/kg c/48 h		
	15-28	5 mg/kg c/36 h		
> 2 kg	≤ 7	5 mg/kg c/24 h		
	8-28	5 mg/kg c/24 h		

Aminoglucósidos: dosis pediátrica de intervalo extendido[c]			
Indicación[c]	**Edad**	**Dosis gentamicina/tobramicina**	**Dosis amikacina**
Infecciones por microorganismos gramnegativos	1-5 años	10,5 mg/kg iv c/24 h	15-20 mg/kg iv c/24 h
	6-14 años	8,5 mg/kg iv c/24 h	15-20 mg/kg iv c/24 h
	≥ 15 años	7 mg/kg iv c/24 h	15 mg/kg iv c/24 h
Sinergia	Todas	1 mg/kg iv c/8 h	N/A
Fibrosis quística	Todas	Tobramicina: 10 mg/kg iv c/24 h	30 mg/kg iv c/24 h

N/A: no se aplica.

[c] Pacientes sin fibrosis quística: si se anticipa una duración de más de 72 horas, obtener el pico 30 minutos después del fin de la infusión y el nivel a las 20 h, 10,5 horas después de 30 minutos de infusión. Nivel objetivo de gentamicina/tobramicina: pico, 20-30 µg/ml; nivel a las 20 horas, < 0,6 µg/ml. Objetivo amikacina: pico, 40-60 µg/ml; nivel a las 20 h, < 2 µg/ml. En el caso de pacientes con fibrosis quística, consulte a farmacéutico clínico.

Cuadro 10.1 Tratamiento antimicrobiano según el aclaramiento de creatinina y el fármaco, pacientes pediátricos (cont.)

Aminoglucósidos: dosis convencional pediátrica						
Fármaco		**Dosis basada en el aclaramiento de creatinina (ml/min)**				
	Edad y dosis	**≥50**	**30-50**	**10-29**	**<10**	**Hemodiálisis**
Gentamicina/ tobramicina	1 mes a 12 años: 2,5 mg/kg	c/8 h	c/12	c/18-24 h	c/48 h	2 mg/kg: dar otra dosis según las concentraciones séricas
	≥ 13 años: 2 mg/kg		c/18 h (ITU)	c/24 h (ITU)		
Amikacina	1 mes a 12 años: 7,5 mg/kg	c/8 h	c/12-18 h	c/18-24 h	c/48 h	5 mg/kg: dar otra dosis según las concentraciones séricas
	≥ 13 años: 5 mg/kg		c/18 h (ITU)	c/24 h (ITU)		

Aminoglucósidos: niveles objetivo de dosificación convencional				
Indicación	**Gentamicina y tobramicina**		**Amikacina**	
	Indicación pico (µg/ml)	**Valle (µg/ml)**	**Pico (µg/ml)**	**Valle (µg/ml)**
Infección gramnegativa	8-12	≤ 1	20-30	≤ 8
ITU	4-6	≤ 1	15-20	≤ 4
Infección grampositiva	N/A	≤ 1	N/A	N/A
Fibrosis quística	10-12	≤ 1	30-40	≤ 4

ITU: infecciones del tracto urinario; N/A: no se aplica.

Cuadro 10.2 Dosis inicial de vancomicina para neonatos, según edad y peso corporal

Neonatos a término, hasta 1 mes de edad

Peso	Edad (en días)	Dosis de vancomicina[a]
< 1,2 kg	-	15 mg/kg c/24 h
1 a 2 kg	< 7	15 mg/kg c/12 h
1 a 2 kg	≥ 7	15 mg/kg c/8 h
> 2 kg	< 7	15 mg/kg c/12 h
> 2 kg	≥ 7	15 mg/kg c/8 h

[a] La dosis inicial de vancomicina para recién nacidos se basa en el peso corporal y la edad postnatal (en días) y no en el aclaramiento de creatinina.

Cuadro 10.3 Tratamiento antimicrobiano según el aclaramiento de creatinina y el fármaco, pacientes adultos

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis ordinaria	Dosis máxima	HD
Abacavir vo*			
≥ 50	600 mg c/24 h		S/I
< 50	Sin cambio		
30-50	Sin cambio		
10-29	Sin cambio		
< 10	Sin cambio		
* No utilizar con formulaciones (con lamivudina + dolutegravir o lamivudina/dolutegravir) en pacientes con aclaramiento de creatinina < 50 ml/min.			
Aciclovir iv	Profilaxis VHS	Tratamiento VHS	D
> 50	2,5 mg/kg c/8 h	5 mg/kg c/8 h	
30-50	2,5 mg/kg c/12 h	5 mg/kg c/12 h	
10-29	2,5 mg/kg c/24 h	5 mg/kg c/24 h	
< 10	1,25 mg/kg c/24 h	2,5 mg/kg c/24 h	
		Dosis máxima*	
> 50		10 mg/kg c/8 h	
30-50		10 mg/kg c/12 h	
10-29		10 mg/kg c/24 h	
< 10		5 mg/kg c/24 h	
VHS: virus herpes simple * Para meningitis, encefalitis y varicela, pacientes inmunocomprometidos.			
Aciclovir vo	Profilaxis VHS	Tratamiento VHS	
> 50	400 mg c/12 h	400 mg c/8 h u 800 mg c/12 h	
VHS: virus herpes simple			

Paciente en: HD, hemodiálisis; D, diálisis; DL, diálisis leve; DM, diálisis moderada; ND, paciente no en diálisis. S/I: sin información; d: día; v: veces.

Cuadro 10.3 Tratamiento antimicrobiano según el aclaramiento de creatinina y el fármaco, pacientes adultos (cont.)

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis ordinaria	Dosis máxima	HD
Aciclovir vo (cont.)			
30-50	400 mg c/12 h	400 mg c/8 h u 800 mg c/12 h	
10-29	400 mg c/12 h	400 mg c/12 h	
< 10	200 mg c/12 h	200 mg c/12 h	
		Tratamiento varicela zóster	
30-50		800 mg 5 v/d	
10-29		800 mg c/8 h	
< 10		800 mg c/12 h	
Adefovir			
> 50	10 mg c/24 h		HD
30-50	10 mg c/48 a 72 h		
10-29	10 mg c/72 h		
< 10	10 mg/semana (después de la diálisis el mismo día)		
Amikacina iv*			D
Dosis de carga	7,5 mg/kg, después:		
> 50	5,0 mg/kg c/12 h		
30-50	5,0 mg/kg c/12 h		
10-29	5,0 mg/kg c/24 h		
< 10	5,0 mg/kg c/48 a 72h		
* Dosis según farmacocinética. Monitorizar concentración.			
Amoxicilina vo			DM
> 50	500 mg c/8 h u 875 mg c/12 h		
30-50	500 mg c/8 h u 875 mg c/12 h		
10-29	500 mg c/12 h*		
< 10	500 mg c/24 h		
* Puede que no sea necesario ajustar la dosis, debido a la baja concentración que alcanza el medicamento vo.			
Amoxicilina/clavulanato vo; dosificación basada en amoxicilina			DM
> 50	500 mg c/8 a 12 h*	875 mg c/12 h†	
30-50	500 mg c/8 a 12 h*	875 mg c/12 h†	
10-29	500 mg c/12 h	500 mg c/12 h†	
< 10	500 mg c/24 h		
* Osteomielitis: 500 mg c/8 h para aclaramiento de creatinina (ACr) > 30 ml/min.			
† Para la forma de liberación prolongada, la dosis máxima es de 2000 mg c/12 h. Está contraindicada si ACr (aclaramiento de creatinina) < 30, debido a la falta de estudios específicos.			

Paciente en: HD, hemodiálisis; D, diálisis; DL, diálisis leve; DM, diálisis moderada; ND, paciente no en diálisis. S/I: sin información; d: día; v: veces.

Cuadro 10.3 Tratamiento antimicrobiano según el aclaramiento de creatinina y el fármaco, pacientes adultos (cont.)

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis ordinaria	Dosis máxima	HD
Ampicilina iv			DM
> 50	1 g c/4 a 6 h	2 g c/4 a 6 h*	
30-50	1 g c/8 h	2 g c/6 a 8 h	
10-29	1 g c/12 h	2 g c/8 a 12 h	
< 10	1 g c/24 h	2 g c/12 h	
* Meningitis: 2 g c/4 h.			
Ampicilina/sulbactam iv			DM
> 50	1,5 g c/6 h	3 g c/6 h*	
30-50	1,5 g c/8 h	3 g c/8 h*	
10-29	1,5 g c/12 h	3 g c/12 h*	
< 10	1,5 g c/24 h	3 g c/24 h*	
* Usar 3 g si la penetración tisular es importante (abscesos, pie diabético, insuficiencia vascular, osteomielitis, infección intraabdominal).			

Anfotericina B*	Convencional†	Complejo lipídico	Liposomal	ND
> 50	0,5-1,5 mg/kg c/24 h	5 mg/kg c/24 h	3-5 mg/kg c/24 h	
30-50	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	
10-29	Sin cambio	Sin cambio	Sin cambio	
< 10	0,5-1,5 mg/kg c/24 a 48 h‡	Sin cambio	Sin cambio	

* Los diferentes productos de anfotericina B no son equivalentes y no deben usarse indistintamente: verificar el nombre comercial, el nombre común y la dosis antes de la administración.

† La dosis máxima de anfotericina B convencional es 1,5 mg/kg c/24 h.

‡ No hay eliminación renal, pero es necesario reducir la dosis o extender el intervalo para reducir el riesgo de nefrotoxicidad.

		ND
Atazanavir vo		
> 50	300 mg c/24 h*	
≤ 50	No se requiere ajuste de dosis.	
* 300 mg con ritonavir 100 mg c/24 h.		
Atovacuona vo		S/I
> 50	750 mg c/12 h	
30-50	Sin cambio	
10-29	Sin cambio. Contraindicada la asociación con proguanil.	
< 10	Sin cambio. Contraindicada la asociación con proguanil.	

Azitromicina iv			ND
> 50	500 mg c/24 h	500 mg c/24 h	
30-50	Sin cambio	Sin cambio	
10-29	Sin cambio	Sin cambio	
< 10	Sin cambio	Sin cambio	ND

Paciente en: HD, hemodiálisis; D, diálisis; DL, diálisis leve; DM, diálisis moderada; ND, paciente no en diálisis. S/I: sin información; d: día; v: veces.

Cuadro 10.3 Tratamiento antimicrobiano según el aclaramiento de creatinina y el fármaco, pacientes adultos (cont.)

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis ordinaria	Dosis máxima	HD
Azitromicina vo			
> 50	250 mg c/24 h	500 mg c/24 h	
30-50	Sin cambio	Sin cambio	
10-29	Sin cambio	Sin cambio	
< 10	Sin cambio	Sin cambio	
Aztreonam iv			DM
> 50	1 g c/8 h	2 g c/8 h	
30-50	1 g c/12 h	1 g c/8 h	
10-29	1 g c/24 h	1 g c/12 h	
< 10	500 mg c/24 h	1 g c/24 h	
Caspofungina iv			ND
> 50	Dosis de carga 70 mg por 1 sola vez, seguidos de 50 mg c/24 h.		
30-50	Sin cambio		
10-29	Sin cambio		
< 10	Sin cambio		
Cefalexina vo			DM
> 50	500 mg c/6 h		
30-50	500 mg c/6 h		
10-29	500 mg c/8 h*		
< 10	500 mg c/12 h*		
* El ajuste de dosis podría no ser necesario, debido a la baja concentración que alcanza el medicamento vo.			
Cefazolina iv			DM
> 50	1 g c/8 h	2 g c/8 h	
30-50	1 g c/8 h	2 g c/8 h	
10-29	1 g c/12 h	2 g c/12 h	
< 10	1 g c/24 h (2 g c/48 h)	2 g c/24 h	
Cefepima iv		Meningitis	D
> 50	1 g c/8 h	2 g c/8 h	
30-50	1 g c/12 h	2 g c/12 h	
10-29	1 g c/24 h	2 g c/24 h	
< 10	1g c/24 h	2 g c/24 h	
		Neutropenia febril	
> 50		2 g c/8 h	
30-50		2 g c/8 h	
10-29		1 g c/12 h	
< 10		1 g c/24 h	

Paciente en: HD, hemodiálisis; D, diálisis; DL, diálisis leve; DM, diálisis moderada; ND, paciente no en diálisis. S/I: sin información; d: día; v: veces.

Cuadro 10.3 Tratamiento antimicrobiano según el aclaramiento de creatinina y el fármaco, pacientes adultos (cont.)

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis ordinaria	Dosis máxima	HD
Cefoxitina iv			D
> 50	1 g c/6 h	2 g c/6 h	
30-50	1 g c/8 h	2 g c/8 h	
10-29	1 g c/12 h	2 g c/12 h	
< 10	1 g c/24 h	1 g c/24 h	
Cefpodoxima vo			
> 30	200-400 mg c/12 h		
10-30	200-400 mg c/24 h		
< 10	200-400 mg 3 veces/semana posdiálisis		
Ceftarolina iv			
≥ 50		600 mg c/12 h	
< 50		400 mg c/12 h	
Ceftazidima iv			DL
> 50	1 g c/8 h	2 g c/8 h*	
30-50	1 g c/12 h	2 g c/12 h*	
10-29	1-2 g c/24 h	2 g c/12 h*	
< 10	1 g c/24 h	2 g c/24 h*	
* Pacientes con neutropenia febril: dosis máxima.			
Ceftazidima/avibactam			
> 50	No requiere ajuste de dosis.		
31-50	1,25 g (1 g/0,25 g) iv c/8 h		
16-30	0,94 g (0,75 g/0,19 g) iv c/12 h		
6-15	0,94 g (0,75 g/0,19 g) iv c/24 h		
< 5	0,94 g (0,75 g/0,19 g) iv c/48 h		
Ceftolozano/tazobactam			
30-50	750 mg (500 mg/250 mg) iv c/8 h		
15-29	375 mg (250 mg/125 mg) iv c/8 h		
< 10	Dosis de carga, 750 mg (500 mg/250 mg) seguidos de 150 mg (100 mg/50 mg c/8 h los días de hemodiálisis inmediatamente después de la diálisis).		HD
< 10	No requiere ajuste de dosis.		D

Paciente en: HD, hemodiálisis; D, diálisis; DL, diálisis leve; DM, diálisis moderada; ND, paciente no en diálisis. S/I: sin información; d: día; v: veces.

Cuadro 10.3 Tratamiento antimicrobiano según el aclaramiento de creatinina y el fármaco, pacientes adultos (cont.)

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis ordinaria	Dosis máxima	HD
Ceftriaxona iv			
> 50	1 g c/8 h	2 g c/12 h*	
30-50	1 g c/12 h	2 g c/12 h*	
10-29	1-2 g c/24 h	2 g c/12 h*	
< 10	1 g c/24 h	2 g c/24 h*	
* En todas las indicaciones la dosis es de 1 g c/24 h, salvo en meningitis (2 g c/12 h), obesidad (dos veces el peso corporal ideal) y osteomielitis (2 g c/24 h).			
Cefuroxima iv			DM
> 50	750 mg c/8 h		
30-50	750 mg c/8 h		
10-29	750 mg c/12 h		
< 10	750 mg c/24 h		
Cefuroxima axetilo vo			DM
> 50	250-500 mg c/12 h		
30-50	250-500 mg c/12 h		
10-29	250-500 mg c/24 h		
< 10	250-500 mg c/48 h		
Cidofovir			
> 55	Inducción: 5 mg/kg, 2 dosis separadas por 7 días Mantenimiento: 5 mg/kg c/2 semanas		
≤ 55	Contraindicado*		
* También está contraindicado en casos con proteinuria ≥ 100 mg/dl.			
Ciprofloxacina iv*			DL
> 50	400 mg c/12 h	400 mg c/8 h	
30-50	400 mg c/12 h	400 mg c/8 h	
10-29	400 mg c/24 h	400 mg c/12 h	
< 10	400 mg c/24 h	400 mg c/24 h	
* *Pseudomonas aeruginosa*: administrar c/8 h.			
Claritromicina vo			ND
> 50	500 mg c/12 h		
30-50	500 mg c/12 h		
10-29	500 mg c/12 h		
< 10	500 mg c/24 h		

Paciente en: HD, hemodiálisis; D, diálisis; DL, diálisis leve; DM, diálisis moderada; ND, paciente no en diálisis. S/I: sin información; d: día; v: veces.

Cuadro 10.3 Tratamiento antimicrobiano según el aclaramiento de creatinina y el fármaco, pacientes adultos (cont.)

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis ordinaria	Dosis máxima	HD
Claritromicina XL vo			ND
> 50	1 g c/24 h		
30-50	1 g c/24 h		
10-29	1 g c/24 h		
< 10	500 mg c/24 h		
Clindamicina iv			ND
> 50	600 mg c/8 h	900 mg c/8 h	
30-50	Sin cambio	Sin cambio	
10-29	Sin cambio	Sin cambio	
< 10	Sin cambio	Sin cambio	
Clindamicina vo			
> 50	300 mg c/6 h	450 mg c/6 h	
30-50	Sin cambio	Sin cambio	
10-29	Sin cambio	Sin cambio	
< 10	Sin cambio	Sin cambio	
Cloranfenicol iv*			
> 50	50-100 mg/kg/d fraccionados c/6 a 8 h c/6-8 h	4 g/d	DL
30-50	Sin cambio		
10-29	Sin cambio		
< 10	Sin cambio		
* Si el estado gastrointestinal del paciente lo permite, darlo por vía oral.			
Cobicistat			
> 70	Reforzador de inhibidor de proteasa o elvitegravir		
< 70	Contraindicado		
Colistina iv*			
≥ 80	2,5-5 mg/kg/día en 2 a 4 dosis		
50-79	2,5-3,8 mg/kg/día en 2 dosis		
30-49	2,5 mg/kg/día en 1 a 2 dosis		
10-29	1,5-5 mg/kg c/36 h		
* La dosificación se expresa en colistina base.			
Dalbavancina			D
> 10 y < 30	750 mg/iv seguidos de 375 mg		
< 10 D	No requiere ajuste de dosis.		

Paciente en: HD, hemodiálisis; D, diálisis; DL, diálisis leve; DM, diálisis moderada; ND, paciente no en diálisis. S/I: sin información; d: día; v: veces.

Cuadro 10.3 Tratamiento antimicrobiano según el aclaramiento de creatinina y el fármaco, pacientes adultos (cont.)

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis ordinaria	Dosis máxima	HD
Daptomicina iv*			DL
(Úsense solo 4 mg/kg para infecciones de piel y partes blandas.)			
> 50	4 mg/kg c/24 h	6 mg/kg c/24 h	
30-50	4 mg/kg c/24 h	6 mg/kg c/24 h	
10-29	4 mg/kg c/48 h	6 mg/kg c/48 h	
< 10	4 mg/kg c/48 h	6 mg/kg c/48 h	
* En casos graves, dosis máxima de 10 mg/kg c/24 h.			
Darunavir vo			S/I
≥ 50	800 c/24 h o 600 mg c/12 h*		
< 50	†		
* Administrar junto con ritonavir 100 mg c/12 o 24 h.			
† No es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal moderada. No hay estudios farmacocinéticos sobre pacientes con insuficiencia renal grave.			
Dolutegravir*			
< 50	50 mg/d		
	No requiere ajuste de dosis.		
* No utilizar en formulación combinada.			
Doxiciclina iv/vo			
≥ 50	200 mg la primera dosis, seguidos de 100 mg c/12 h.		
< 50	No requiere ajuste de dosis.		
Efavirenz vo			S/I
≥ 50	600 mg por la noche antes de dormir.		
< 50	Sin cambio		
Emtricitabina vo*			DM
≥ 50	200 mg c/24 h		
30-49	200 mg c/48 h		
15-29	200 mg c/72 h		
< 15	200 mg c/7 d		
* Pacientes en HD: 200 mg c/96 h al finalizar la diálisis, si la dosis se administra el mismo día de la diálisis.			
Emtricitabina/tenofovir vo*			S/I
≥ 50	200/300 mg c/24 h*		
* No se recomienda la dosis fija; véanse los componentes por separado.			

Paciente en: HD, hemodiálisis; D, diálisis; DL, diálisis leve; DM, diálisis moderada; ND, paciente no en diálisis. S/I: sin información; d: día; v: veces.

Cuadro 10.3 Tratamiento antimicrobiano según el aclaramiento de creatinina y el fármaco, pacientes adultos (cont.)

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis ordinaria	Dosis máxima	HD
Entecavir*			
> 50	0,5 mg c/24 h		
30-50	0,5 mg c/48 h		
10-29	0,5 mg c/72 h		
< 10 y HD	0,5 mg c/7		
* La dosis se duplica (1 mg) en caso de enfermedad refractaria a lamivudina o hepatopatía descompensada.			
Eritromicina iv/vo			ND
> 50	500 mg c/6 h	1 g c/6 h	
30-50	500 mg c/6 h	1 g c/6 h	
10-29	500 mg c/6 h	1 g c/6 h	
< 10	500 mg c/6 a 8 h	1 g c/8 h	
Ertapenem			DM
≥ 30	1 g c/24 h		
< 30	500 mg c/24 h		
Etambutol vo			DL
> 50	15-25 mg/kg c/24 h		
30-50	15-25 mg/kg c/24-36 h		
10-29	15-25 mg/kg c/36-48 h		
< 10	15-25 mg/kg c/48 h		
HD	15-25 mg/kg c/48 h post HD		
Etravirina vo			S/I
≥ 50	200 mg 2 v/d después de comer.		
< 50	Sin cambio		
Flucitosina vo			D
> 50	12,5 mg/kg c/6 h	37,5 mg/kg c/6 h*	
30-50	12,5 mg/kg c/12 h	37,5 mg/kg c/12 h	
10-29	12,5 mg/kg c/24 h	37,5 mg/kg c/24 h	
< 10	12,5 mg/kg c/48 h	37,5 mg/kg c/48 h	
* Meningitis criptococócica en pacientes con VIH: dosis de 25 mg/kg c/6 h. La dosis se puede ajustar con base en la concentración sérica.			

Paciente en: HD, hemodiálisis; D, diálisis; DL, diálisis leve; DM, diálisis moderada; ND, paciente no en diálisis. S/I: sin información; d: día; v: veces.

Cuadro 10.3 Tratamiento antimicrobiano según el aclaramiento de creatinina y el fármaco, pacientes adultos (cont.)

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis ordinaria	Dosis máxima	HD
Fluconazol iv			DM
(Solo para infección sistémica y no funguria.)			
> 50	200 mg c/24 h	400 mg c/24 h*	
30-50	200 mg c/24 h	400 mg c/24 h	
10-29	100 mg c/24 h	200 mg c/24 h	
< 10	100 mg c/48 h	200 mg c/48 h	
* Puede requerir dosis de hasta 800 mg/d, según la sensibilidad de la especie de *Candida*.			
Fosamprenavir			S/I
> 50	1,4 g c/12 h*		
< 10	Sin cambio		
* Reducir la dosis a 1,4 g c/24 h cuando se administra junto con ritonavir 100 a 200 mg c/24 h. Reducir la dosis a 700 mg c/12 h cuando se administra con ritonavir 100 mg c/12 h.			
Foscarnet	Inducción	Mantenimiento	
De acuerdo al aclaramiento de creatinina/peso (ml/min/kg)*			
> 1,4	60 mg/kg c/8 h	120 mg/kg c/24 h	
> 1,0-1,4	45 mg/kg c/8 h	90 mg/kg c/24 h	
> 0,8-1,0	50 mg/kg c/12 h	65 mg/kg c/24 h	
> 0,6-0,8	40 mg/kg c/12 h	105 mg/kg c/48 h	
> 0,5-0,6	60 mg/kg c/24 h	80 mg/kg c/48 h	
> 0,4-0,5	50 mg/kg c/24 h	65 mg/kg c/48 h	
< 0,4	No usar	No usar	
* Pacientes con aclaramiento de creatinina ≤ 70 ml/min: consultar la dosis a farmacéutico. El tipo de infección y el grado de función renal deben evaluarse para ajustar la dosis correctamente.			
Ganciclovir iv	Inducción	Mantenimiento	D
> 50	5 mg/kg c/12 h	2,5–5* mg/kg c/24 h	
30-50	2,5 mg/kg c/24 h	1,25 mg/kg c/24 h	
10-29	1,25 mg/kg c/24 h	0,625 mg/kg c/24 h	
< 10	1,25 mg/kg c/48 h	0,625 mg/kg c/48 h	
* 5 mg/kg para un aclaramiento de creatinina de > 70 ml/min; 2,5 mg/kg para un aclaramiento de creatinina de 50-69 ml/min.			

Paciente en: HD, hemodiálisis; D, diálisis; DL, diálisis leve; DM, diálisis moderada; ND, paciente no en diálisis. S/I: sin información; d: día; v: veces.

Cuadro 10.3 Tratamiento antimicrobiano según el aclaramiento de creatinina y el fármaco, pacientes adultos (cont.)

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis ordinaria	Dosis máxima	HD
Ganciclovir vo			D
> 50	1-1,5 g 3 veces/d		
30-50	1-1,5 g 1 vez/d		
10-29	500 mg 1 vez/d		
< 10	500 mg c/48 h		
Gentamicina iv*	Dosificación convencional	Dosificación extendida	D
Dosis de carga	2-3 mg/kg	-	
> 80	1,7-2 mg/kg/ c/8 h	5,1 mg/kg c/24 h	
60-80	TFG: 50-80	4 mg/kg c/24 h	
40-59	1,7 mg/kg c/12 h	TFG 40-60:	
	TFG 30-49:	3,5 mg/kg c/24 h	
30-39	1,7 mg/kg c/12-24 h	2,5 mg/kg c/24 h	
20-29	TFG 10-29:	4 mg/kg c/48 h	
10-19	1,7 mg/kg c/24 h	3 mg/kg c/48 h	
< 10	1,7 mg/kg c/48-72 h	2 mg/kg c/72 h	
TFG: tasa de filtración glomerular			
* Dosis de acuerdo con la farmacocinética. Monitorizar los niveles.			
Imipenem/cilastina			DM
> 50	500 mg c/6 h	1 g c/6 h	
30-50	500 mg c/8 h	500 mg c/6 h	
10-29	500 mg c/12 h	500 mg c/8 h	
< 10	250 mg c/12 h	500 mg c/12 h	
Isoniacida vo*			D
> 50	300 mg c/24 h		
≤ 50	Sin cambio		
Itraconazol iv/vo			ND
> 50	200 mg c/24 h	200 mg c/12 h	
30-50	200 mg c/24 h	200 mg c/12 h	
10-29	200 mg c/24 h*	200 mg c/12 h*	
< 10	100 mg c/24 h*	100 mg c/12 h*	
TFG: tasa de filtración glomerular			
* La vía intravenosa está contraindicada con TFG < 30 ml/min, por acumulación del vehículo ciclodextrina, pero se puede administrar por vía oral.			
Ketoconazol vo			ND
> 50	200–400 mg c/24 h		
≤ 50	Sin cambio		

Paciente en: HD, hemodiálisis; D, diálisis; DL, diálisis leve; DM, diálisis moderada; ND, paciente no en diálisis. S/I: sin información; d: día; v: veces.

Cuadro 10.3 Tratamiento antimicrobiano según el aclaramiento de creatinina y el fármaco, pacientes adultos (cont.)

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis ordinaria	Dosis máxima	HD
Lamivudina vo*			S/I
> 50	150 mg c/12 h o 300 mg c/24 h		
30-49	150 mg c/24 h		
15-29	150 mg primera dosis, luego 100 mg c/24 h		
5-14	150 mg primera dosis, luego 50 mg c/24 h		
< 5	50 mg primera dosis, luego 25 mg c/24 h		
* Lamivudina/zidovudina vo: no se recomienda dar dosis fijas. Véanse las dosis de cada componente por separado.			
Levofloxacina iv/vo*			ND
> 50	500 mg c/24 h	750 mg c/24 h	
30-50	500 mg c/24 h	500 mg c/24 h	
10-29	250 mg c/24 h	500 mg c/48 h	
< 10	250 mg c/48 h	500 mg c/48 h	
* Con buen funcionamiento del tracto gastrointestinal, administrar vo.			
Linezolid iv/vo*			DM
> 50	600 mg c/24 h		
30-50	Sin cambio		
10-29	Sin cambio		
< 10	Sin cambio		
Lopinavir/ritonavir			S/I
> 50-30	400/100 mg c/12 h		
< 50	Sin cambio		
Maraviroc vo			
> 50-30	No parece necesario el ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.		
< 30	No usar en caso de insuficiencia renal grave.		
Meropenem iv*		Neutropenia febril	DM
> 50	500 mg c/6 h	1 g c/8 h	
30-50	500 mg c/8 h	1 g c/12 h	
10-29	500 mg c/12 h	500 mg c/12 h	
< 10	500 mg c/24 h	500 mg c/24 h	
* Consultar con especialista en infectología las dosis para casos de meningitis y osteomielitis.			

Paciente en: HD, hemodiálisis; D, diálisis; DL, diálisis leve; DM, diálisis moderada; ND, paciente no en diálisis. S/I: sin información; d: día; v: veces.

Cuadro 10.3 Tratamiento antimicrobiano según el aclaramiento de creatinina y el fármaco, pacientes adultos (cont.)

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis ordinaria	Dosis máxima	HD
Metronidazol iv/vo			
≥ 50	500 mg c/8 h*	500 mg c/6 h†	
30-50	500 mg c/8 h*	500 mg c/6 h†	
10-29	500 mg c/8 h*	500 mg c/6 h†	
< 10	500 mg c/12 h*	500 mg c/8 h†	
* Infecciones por *Clostridium difficile*: administrar c/8 h.			
† Infecciones del sistema nervioso central: administrar c/6 h.			
Micafungina iv			
≥ 50	100 mg c/24 h*		
< 50	Sin cambio		
* Profilaxis de candidiasis esofágica: 50 mg c/24. Infecciones por hongos filamentosos: 150 mg c/24 h.			
Moxifloxacina iv/vo			S/I
≥ 50	400 mg c/24 h		
30-50	Sin cambio		
10-29	Sin cambio		
< 10	Sin cambio		
Nafcilina/oxacilina			ND
≥ 50	2 g c/4 h		
< 50	Sin cambio		
Nevirapina vo			S/I
≥ 50	200 mg c/12 h*		
< 50	Sin cambio		
* Dosis de introducción: 200 mg c/24 h para los primeros 14 d de tratamiento para disminuir la frecuencia de la erupción.			
Nitrofurantoína			
≥ 50	100 mg c/6 h		
30-50	Por debajo de este nivel de aclaramiento de creatinina, el medicamento no es eficaz debido a una concentración urinaria inadecuada.		
10-29			
< 10			
Norfloxacina			DL
> 50	400 mg c/12 h		
30-50	400 mg c/12 h		
10-29	400 mg c/24 h		
< 10	400 mg c/24 h		

Paciente en: HD, hemodiálisis; D, diálisis; DL, diálisis leve; DM, diálisis moderada; ND, paciente no en diálisis. S/I: sin información; d: día; v: veces.

Cuadro 10.3 Tratamiento antimicrobiano según el aclaramiento de creatinina y el fármaco, pacientes adultos (cont.)

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis ordinaria	Dosis máxima	HD
Oseltamivir vo	Profilaxis	Tratamiento	S/I
> 50	75 mg c/24 h	75 mg c/12 h	
30-50	75 mg c/24 h	75 mg c/12 h	
10-29	75 mg c/48 h	75 mg c/24 h	
Penicilina iv	MUI = 1 millón de unidades internacionales		DM
> 50	0,5 MUI c/4 h	4 MUI c/4 h	
30-50	0,5 MUI c/6 h	2 MUI c/6 h	
10-29	0,5 MUI c/8 h	2 MUI c/8 h	
< 10	0,5 MUI c/12 h	2 MUI c/12 h	
Penicilina vo			DM
> 50	500 mg c/6 h		
30-50	500 mg c/6 h		
10-29	500 mg c/8 h*		
< 10	500 mg c/12 h*		
* Puede que no sea necesario ajustar la dosis, dada la baja concentración que alcanza cuando se administra vo.			
Pentamidina			ND
> 50	4 mg/kg c/24 h		
30-50	4 mg/kg c/24 h		
10-29	4 mg/kg c/24 h		
< 10*	4 mg/kg c/48 h		
* En casos de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* con riesgo vital, 4 mg/kg una vez al día por 7 a 10 días, seguidos de 4 mg/kg, días alternativos, hasta completar al menos 14 dosis. En casos menos graves: 4 mg/kg, días alternativos, hasta completar como mínimo 14 dosis. No se requiere reducir la dosis en casos de leishmaniasis y tripanosomiasis.			
Piperacilina iv			DM
> 50	3 g c/4 h	3 g c/4 h	
30-50	3 g c/6 h	4 g c/6 h	
10-29	3 g c/8 h	4 g c/6 h	
< 10	3 g c/12 h	4 g c/8 h	

Paciente en: HD, hemodiálisis; D, diálisis; DL, diálisis leve; DM, diálisis moderada; ND, paciente no en diálisis. S/I: sin información; d: día; v: veces.

Cuadro 10.3 Tratamiento antimicrobiano según el aclaramiento de creatinina y el fármaco, pacientes adultos (cont.)

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis ordinaria	Dosis máxima	HD
Piperacilina/ tazobactam iv			DM
> 50	3,375 g c/6 h	3,375 g c/4 h	
30-50	3,375 g c/6 h	3,375 g c/6 h	
10-29	3,375 g c/8 h	3,375 g c/6 h	
< 10	3,375 g c/12 h	3,375 g c/8 h	
Pirazinamida vo*			DM
> 50	20-30 mg/kg c/24 h		
30-50	20-30 mg/kg c/24 h		
10-29	20-30 mg/kg c/24 h		
< 10 y HD	25-35 mg/kg 3 veces/semana, posdiálisis		
* Máx. 2 g/d en tratamiento diario o 3 g/dosis en trisemanal.			
Raltegravir vo			
≥ 50	400 mg c/12 h		
< 50	Sin cambio		
Ribavirina			S/I
> 50	Sin ajuste de dosis		
30-50	Usar con precaución		
10-29	Usar con precaución		
< 10	Usar con precaución		
Rifabutina			
> 50	300 mg c/24 h*		
30-50	Sin cambio		
10-29	Sin cambio		
< 10	Sin cambio		
* Con ritonavir, 100 mg/d; no exceder de 150 mg/d.			
Rifampicina vo/iv			S/I
> 50	Tuberculosis 600 mg c/24 h	Sinergia en *S. aureus* 300 mg c/8 a 12 h	
30-50	Sin cambio	Sin cambio	
10-29	Sin cambio	Sin cambio	
< 10	Sin cambio	Sin cambio	

Paciente en: HD, hemodiálisis; D, diálisis; DL, diálisis leve; DM, diálisis moderada; ND, paciente no en diálisis. S/I: sin información; d: día; v: veces.

Cuadro 10.3 Tratamiento antimicrobiano según el aclaramiento de creatinina y el fármaco, pacientes adultos (cont.)

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis ordinaria	Dosis máxima	HD
Ritonavir vo	**Como reforzador de inhibidores de la proteasa.**		S/I
≥ 50	100 mg c/12 o 24 h		
< 50	Sin cambio		
Saquinavir vo			S/I
≥ 50	1 g c/12 h*		
< 50	Sin cambio		
* Administrar junto con ritonavir 100 mg c/12 h.			
Sofosbuvir			
> 50	400 mg c/24 h		
30-50	Usar con precaución si el ACr ≤ 50 ml/min		
10-29			
< 10			
Sofosbuvir/ledipasvir			S/I
> 50	1 comprimido c/24 h		
30-50	Usar con precaución si el ACr ≤ 50 ml/min.		
10-29			S/I
< 10			S/I
Sofosbuvir/velpatasvir			S/I
> 50	1 comprimido c/24 h		
30-50	Usar con precaución si el ACr ≤ 50 ml/min.		
10-29			S/I
< 10			S/I
Telbivudina			
> 50	600 mg c/14 h		
30-50	600 mg c/48 h		
10-29	600 mg c/72 h		
< 10	600 mg c/96 h		
HD	600 mg c/96 h (dosis después de la diálisis el mismo día)		

Paciente en: ACr, aclaramiento de creatinina; HD, hemodiálisis; D, diálisis; DL, diálisis leve; DM, diálisis moderada; ND, paciente no en diálisis. S/I: sin información; d: día; v: veces.

Cuadro 10.3 Tratamiento antimicrobiano según el aclaramiento de creatinina y el fármaco, pacientes adultos (cont.)

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis ordinaria	Dosis máxima	HD
Tenofovir disoproxil fumarato vo			
≥ 50	300 mg c/24 h		
30-49	300 mg c/48 h		
10-29	300 mg dos veces por semana		
< 10	300 mg por semana con la hemodiálisis		
Tigeciclina iv			
≥ 50	100 mg (dosis de carga), luego 50 mg c/12 h		ND
< 50	Sin cambio		
Tobramicina	Dosis según farmacocinética.		
Trimetoprima/sulfametoxazol iv*			
	No NPJ	NPJ	DM
> 50	2,5 mg/kg c/12 h	5 mg/kg c/6 h	
30-50	2,5 mg/kg c/12 h	5 mg/kg c/6 h	
10-29	2,5 mg/kg c/12 h	5 mg/kg c/12 h	
<10	2,5 mg/kg c/24 h*	5 mg/kg c/24 h*	
NPJ: Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.			
* Dosificación en base al componente trimetoprima.			
Trimetoprima/sulfametoxazol vo*			DM
> 50	160 / 800 mg c/12 h	5 mg/kg c/6 h	
30-50	160 / 800 mg c/12 h	5 mg/kg c/6 h*	
10-29	160 / 800 mg c/12 h	5 mg/kg c/12 h	
< 10	160 / 800 mg c/24 h†	5 mg/kg c/24 h‡	

* Dosificación basada en el componente trimetoprima. Redondear al múltiplo de 160 más cercano.

† Dosis de acuerdo con la farmacocinética. Monitorizar los niveles.

‡ No recomendado por el fabricante debido a la litiasis renal para un aclaramiento de creatinina de < 15 ml/min.

Paciente en: HD, hemodiálisis; D, diálisis; DL, diálisis leve; DM, diálisis moderada; ND, paciente no en diálisis. S/I: sin información; d: día; v: veces.

Cuadro 10.3 Tratamiento antimicrobiano según el aclaramiento de creatinina y el fármaco, pacientes adultos (cont.)

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis ordinaria	Dosis máxima	HD
Valganciclovir vo	Profilaxis/dosis		
	Mantenimiento	Tratamiento	D
> 50	900 mg c/24 h	900 mg c/12 h	
30-50	450 mg c/24 h	450 mg c/12 h	
10-29	450 mg c/48 h	450 mg c/24 h	
< 10	450 mg 2 v/semana (poshemodiálisis)	450 mg c/48 h (poshemodiálisis)	
Vancomicina iv	Véase una guía de farmacocinética.		ND
Vancomicina vo*			ND
≥ 50		125 mg c/6 h	
< 50			
* Solo para el tratamiento de enfermedad grave por *C. difficile*.			
Voriconazol iv			DL
> 50	6 mg/kg c/12 h por 2 dosis; después 4 mg/kg c/12 h		
≤ 50	Contraindicada la administración iv por acumulación del excipiente; se puede usar vo sin ajuste de dosis.		
Zidovudina iv			ND
> 50	1 mg/kg c/4 h		
30-50	1 mg/kg c/4 h		
10-29	1 mg/kg c/4 h		
<10	1 mg/kg c/6 a 8 h		
Zidovudina vo			
> 50	300 mg c/12 h		
30-50	300 mg c/12 h		
10-29	300 mg c/12 h		
<10	100 mg c/8 h o 300 mg/d		

Paciente en: HD, hemodiálisis; D, diálisis; DL, diálisis leve; DM, diálisis moderada; ND, paciente no en diálisis. S/I: sin información; d: día; v: veces.

Bibliografía – Capítulo 10

American Academy of Pediatrics. Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. Red Book 32nd edition: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics;2021.

Aronoff GR, Bennett WM, Berns JS, Brier ME, Kasbekar N, Mueller BA, et al. Drug prescribing in renal failure. Fifth ed. Filadelfia: ACCP; 2007.

Ashley C, Dunleavy A, Eds). The renal drug handbook: the ultimate prescribing guide for renal practitioners. 5th ed. Londres: CRC Press; 2019.

Asociación Española de Pediatría, Comité de Medicamentos. Pediamécum AEP, Ceftarolina. Disponible en: https://www.aeped.es/pediamecum/generatepdf/api?n=91199.

Cannavino CR, Nemeth A, Korczowski B, Bradley JS, O'Neal T, Jandourek A, et al. A andomized, prospective study of pediatric patients with community-acquired pneumonia treated with ceftaroline versus ceftriaxone. Pediatr Infect Dis J. 2016;35(7):752-9. Disponible en: https://doi.org//10.1097/INF.0000000000001159.

Dollard E, Heisler K, Perez M, Pediatric antimicrobial renal dosing guidelines. Miami: Holtz Children's Hospital; 2015. [Internet]. Disponible en: https://web.archive.org/web/20190819010357/http://ugotabug.med.miami.edu/documents/PediRenalCardJuly2015Final.pdf.

Food and Drug Administration. Información para prescribir de cada medicamento; consultada en National Library of Medicine: Dailymed. [Internet]. Disponible en: https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/.

Gilbert DN, Chambers HF, Saag MS, Pavia AT (Eds). Guía Sanford de terapéutica antimicrobiana 2020 (50a ed). Ciudad Autónoma de Buenos Aires: AWWE; 2020.

Klein K. Antimicrobial dosing recommendations for pediatric patients. C.S. Mott Children's Hospital, Michigan Medicine: 2021. [Internet]. Disponible en: https://www.med.umich.edu/asp/pdf/pediatric_guidelines/ABX-dosing_PEDS.pdf.

Renal Dosage Adjustment Guidelines for Antimicrobials. Nebraska Medicine: 2021. [Internet]. Disponible en: https://www.unmc.edu/intmed/divisions/id/asp/dosing.html.

Travaglianti M, Pérez EMM, Buamsha D (rev), Sberna N (rev). Guía de dosis de antimicrobianos en insuficiencia renal. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Hospital de Pediatría Garrahan; 2020. [Internet]. Disponible en: https://www.garrahan.gov.ar/PDFS/medicamentos/tablas/AjustedosisIR.pdf.

11. TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES PRODUCIDAS POR HONGOS

11.1 Micosis endémicas

Coccidioidomicosis

Coccidioides immitis

Infección primaria pulmonar: tratar solo en casos de fiebre, pérdida de peso (> 10%), sudoración nocturna por > 3 semanas, infiltrados pulmonares bilaterales, anticuerpos fijadores de complemento con títulos > 1:16, diabetes, enfermedad cardiopulmonar preexistente, intradermorreacción negativa o fatiga que no desaparece en un período de 2 meses o si se trata de embarazada o huésped con inmunocompromiso (VIH [véase la sección 15.2, capítulo 15 de esta guía], trasplante de órganos, altas dosis de corticoides, pacientes que reciben medicamentos biológicos).

Primera opción: fluconazol 400 mg/vo/d por 3 a 6 meses.

Otras opciones: itraconazol 200 mg/vo dos veces/d por 3 a 12 meses.

Embarazo o lactancia: anfotericina B desoxicolato 0,6-1 mg/kg/iv/d. No usar azoles en el primer trimestre de embarazo; se puede considerar fluconazol en el segundo y tercer trimestres.

Meningitis

Adultos: las recaídas son comunes. La meningitis por coccidioides no se cura, solo se controla con medicamentos.

Primera opción: fluconazol 400-1200 mg/vo c/24 h, inicialmente; luego disminuir a 400 mg/d por tiempo indefinido.

Otras opciones: anfotericina B liposomal o en asociaciones lipídicas, 3-5 mg/kg/iv/d **o** voriconazol 6 mg/kg/vo o iv fraccionados c/12 h en las primeras 24 h, luego 4 mg/kg/vo c/12 h. Controlar para detectar presencia de hidrocefalia (frecuente).

Niños: fluconazol 6-12 mg/kg/vo una vez/d por tiempo indefinido **o** voriconazol 7,5 mg/kg/vo/d fraccionados en 2 tomas **o** voriconazol asociado a caspofungina, dosis de carga 1 mg/kg/vo/d, seguido de dosis de mantenimiento de 0,7 mg/kg/vo/d.

Infección pulmonar, casos leves

Primera opción: fluconazol 400 mg/vo/d por 6 meses.

Otras opciones: itraconazol 200 mg/vo dos veces/d por 9 meses.

Infección pulmonar, casos graves: pacientes que al momento del diagnóstico presentan compromiso pulmonar extenso, con afecciones concomitantes, como diabetes o infección por VIH, o que tienen mayor riesgo por su edad.

Primera opción: anfotericina B liposomal 3-5 mg/kg/iv 1 vez/d **o** fluconazol 800-1200 mg/vo 1 vez/d.

Coccidioidomicosis (cont.)

Otras opciones: anfotericina B desoxicolato 0,6-1 mg/kg/iv/d, hasta una dosis total acumulada de 2,5 g; continuar con fluconazol 6-12 mg/kg/vo/d (por un mínimo de 1 año) **o** itraconazol 200 mg/vo 2 veces/d por 9 meses, mínimo. En caso de bullas rotas o hemoptisis, podría requerirse resección quirúrgica.

Enfermedad diseminada no meníngea

Primera opción: fluconazol hasta un máximo de 400 mg/vo/d fraccionados en dos dosis por 9 meses.

Otras opciones: itraconazol hasta 600 mg/vo/d por 2 a 3 d, seguidos de 400 mg/vo/d por 9 meses a 3 años después de la resolución de los signos y síntomas **o** anfotericina B liposomal 5 mg/kg/iv/d, hasta que los síntomas desaparezcan. Desbridamiento o drenaje cuando la localización lo requiera (p. ej., casos osteoarticulares).

Formas refractarias: voriconazol 4 mg/kg/vo dos veces/d **o** posaconazol 400 mg/vo c/12 h, por aproximadamente 12 meses, según respuesta clínica.

Criptococosis

Cryptococcus neoformans y *C. gatti*

Cryptococcus neoformans

Enfermedad no meníngea, paciente inmunocompetente (enfermedad pulmonar o raramente diseminada, sin enfermedad del sistema nervioso central)

Enfermedad leve a moderada: fluconazol 400 mg/iv o vo/d por 6 a 12 meses.

Enfermedad pulmonar grave o diseminada (no meníngea)

Primera opción: fase de inducción, anfotericina B liposomal 3-4 mg/kg/iv/d **o** anfotericina B complejo lipídico 5 mg/kg/iv/d **+** flucitosina 25 mg/kg/vo c/6 horas por 2 semanas para pacientes postransplante; hasta 4 semanas para pacientes con inmunocompromiso, excepto por VIH (véase la sección 15.2, capítulo 15) **o** anfotericina B desoxicolato 0,7-1 mg/kg/iv/d **+** flucitosina 25 mg/kg/vo c/6 h por 4 semanas. Fase de consolidación, fluconazol 400-800 mg/vo/d por 8 semanas. Fase de mantenimiento, fluconazol 200 mg/vo/d por 6 a 12 meses.

Otras opciones: enfermedad leve a moderada, itraconazol 200 mg/vo/d por 6 a 12 meses **o** voriconazol 200 mg/vo/d de 6 a 12 meses **o** posaconazol 300 mg/iv/d por 90 minutos c/12 horas por 1 d, seguidos de 300 mg/iv/d **o** isavuconazol 372 mg/vo o iv c/8 h por 6 dosis, seguidas de 372 mg/vo o iv/d. La duración del tratamiento depende de la evolución clínica. Se recomienda consultar con especialista en infecciones fúngicas. Descartar compromiso meníngeo.

Histoplasmosis

Histoplasma capsulatum

Primaria, con enfermedad leve, paciente inmunocompetente: no se recomienda tratamiento.

Enfermedad pulmonar aguda leve a moderada: tratar a los pacientes con > 1 mes de síntomas.

Histoplasmosis (cont.)

Primera opción: itraconazol 200 mg/vo c/8 h los primeros 3 d, seguidos de 200-400 mg/vo/d por 6 meses. En caso de histoplasmosis crónica, itraconazol 200 mg/vo/d por 6 a 12 semanas.

Otras opciones: anfotericina B liposomal 3-5 mg/kg/iv/d, en caso de falla renal, **o** anfotericina B desoxicolato 0,7-1 mg/kg/iv/d, hasta mejoría (1 a 2 semanas), seguidos de itraconazol 200-400 mg/vo/d por 6 a 12 semanas.

Enfermedad pulmonar aguda moderada a grave, sin meningitis

Primera opción: anfotericina B liposomal 3-5 mg/kg/iv/d. En casos con bajo riesgo de nefrotoxicidad, puede usarse anfotericina B desoxicolato 0,7-1 mg/kg/iv/d. Al mejorar el paciente (1 a 2 semanas), continuar con itraconazol 200 mg/vo c/8 h por 3 d, seguidos de 200 mg/vo c/12 h por 6 a 12 semanas. En casos muy graves, con hipoxemia y distrés respiratorio significativo, considerar la administración de metilprednisolona 0,5-1 mg/kg/iv/d por 1 a 2 semanas.

Otras opciones: posaconazol (tabletas de liberación retardada) 300 mg/vo 2 veces/d por dos dosis, seguidos de 300 mg/vo/d **o** voriconazol 6 mg/kg/vo dos veces/d por 2 dosis, seguidos de 4 mg/kg/vo dos veces/d **o** isavuconazol 372 mg/vo o iv c/8 h por 6 dosis, seguidos de 372 mg/vo o iv/d. Para el tratamiento de pacientes con infección por VIH, véase la sección 15.2, capítulo 15.

Paracoccidioidomicosis

Paracoccidiodes brasiliensis, tipo adulto

Formas leves y moderadas: la administración de itraconazol ha mostrado ser eficaz y segura para el tratamiento de las formas leves y moderadas de la micosis pulmonar crónica.

Primera opción: itraconazol 200 mg/vo/d por 9 a 18 meses (promedio 12 meses). Siempre se habrá de evaluar al paciente por criterios clínicos, inmunológicos y radiológicos. En general, las lesiones tegumentarias cicatrizan 30 días después del inicio del tratamiento y las linfadenopatías remiten entre 45 y 90 días. La estabilización de las imágenes radiológicas suele observarse tras 6 meses de uso de itraconazol.

Otras opciones: cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol) 160/800 mg/vo c/12 h por 24 meses **o** voriconazol 6 mg/kg/vo c/12 h por dos dosis, seguidos de 4 mg/kg/vo c/12 h por 12 a 18 meses. De último recurso, ketoconazol 400 mg/vo/d por 12 meses.

Formas graves y diseminadas de paracoccidioidomicosis

Primera opción: anfotericina B liposomal o complejo lipídico 3 a 5 mg/kg/iv/d **o** anfotericina B desoxicolato 0,5-0,7 mg/kg/iv/d, máximo, 50 mg/d. La duración del tratamiento depende de la estabilidad clínica del paciente. La anfotericina B debe administrarse durante el menor tiempo posible (en promedio, de 2 a 4 semanas).

La transición al tratamiento oral durante la fase de consolidación debe producirse tras la estabilización clínica, una vez confirmada la absorción oral del fármaco.

Paracoccidioidomicosis (cont.)

Otras opciones: cotrimoxazol (trimetoprima/sulfametoxazol) 160/800 mg/vo c/8 h **o** fluconazol 600-800 mg/iv/d.

Observaciones

1. La administración de corticosteroides ha mostrado ser beneficiosa en casos de inflamación intensa, ya sea de los ganglios o del sistema nervioso central, así como en casos de lesiones graves de la laringe o la tráquea y lesiones pulmonares que causan insuficiencia respiratoria. El uso de prednisona durante 1 o 2 semanas puede reducir la inflamación durante el tratamiento con antifúngicos.
2. Para los pacientes con paracoccidioidomicosis y sida cuyos síntomas siguen empeorando a pesar de recibir tratamiento antifúngico y antirretroviral, habrá que considerar la posibilidad de que tengan síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria, debido a otras infecciones asociadas a la infección por VIH o al sida.

11.2 Micosis sistémicas

Aspergilosis

Aspergillus fumigatus, A. flavus, A. nidulans, A. niger, A. terreus y otros

Aspergilosis pulmonar invasiva

Primera opción: isavuconazol 372 mg/vo o iv c/8 h por 6 dosis, seguidos de 372 mg/vo o iv/d **o** voriconazol[1] 6 mg/kg/iv c/12 horas el primer día, seguidos de 4 mg/kg/iv c/12 h por un mínimo de 7 d, seguidos de 200 mg/vo dos veces/d hasta la resolución de los síntomas y mejoría radiográfica, en 6 a 12 semanas. Los pacientes que se recuperan con el tratamiento y reciben quimioterapia inmunosupresora deben recibir tratamiento antifúngico durante el período de inmunosupresión para prevenir recurrencias.

Otras opciones: anfotericina B liposomal 3-5 mg/kg/iv/d **o** caspofungina 70 mg/iv el primer día, seguidos de 50 mg/iv c/24 h por un mínimo de 14 d **o** anidulafungina 200 mg/iv por 1 d, seguidos de 100 mg/iv/d por un mínimo de 14 d. Las especies *A. terreus* y *A. nidulans* son resistentes a la anfotericina B. Para determinados casos con aspergilosis pulmonar invasiva, puede considerarse la combinación de tratamiento con voriconazol y una equinocandina.

Tratamiento de rescate por falla o intolerancia: formulaciones lipídicas de anfotericina B **o** voriconazol, cuando no se hayan administrado como primera opción **o** caspofungina **o** posaconazol **o** micafungina[2] **o** anidulafungina. En todos los casos, se recomienda el inicio precoz del tratamiento antifúngico y el control de las condiciones predisponentes (neutropenia, uso de corticoides, otras).

[1] Hay problemas de resistencia cruzada de voriconazol, fluconazol e itraconazol, por lo que, en la actualidad, se recomiendan las formas lipídicas de anfotericina B para el tratamiento inicial.

[2] Puede ser hepatotóxica. Determinar enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y periódicamente después.

Aspergilosis (cont.)

La duración del tratamiento de rescate con antifúngico es de 6 a 12 semanas. Para determinar la duración, es necesario evaluar el grado de inmunosupresión, la localización de la infección y los exámenes clínicos y radiográficos de resolución de la enfermedad. Puede ser necesario prolongar la duración del tratamiento en pacientes sin resolución de los hallazgos clínicos y radiográficos o en aquellos con inmunosupresión continua.

Profilaxis

Habrá de administrarse profilaxis en los siguientes casos: durante la neutropenia prolongada en pacientes con alto riesgo de aspergilosis; pacientes con trasplante alogénico de células madre con enfermedad injerto contra el huésped; pacientes con trasplante pulmonar, y algunos pacientes con trasplante de órganos sólidos.

Apergilosis cavitaria crónica

Primera opción: voriconazol 6 mg/kg/vo o iv c/12 h por 1 d, seguidos de 4 mg/kg/vo o iv c/12 h.

Otras opciones: isavuconazol[3] 372 mg/vo o iv c/8 h por 6 dosis, seguidos de 372 mg/vo o iv/d **o** posaconazol (tabletas de liberación retardada de 300 mg/vo dos veces/d por dos dosis, seguidos de 300 mg/vo/d **o** posaconazol 400 mg/vo dos veces/d **o** itraconazol 200 mg/vo dos veces/d por 6 o más meses.

Aspergiloma

Primera opción: evaluar la posibilidad de extirpación quirúrgica.

Otras opciones: si la extirpación quirúrgica no fuese posible, voriconazol[3] 6 mg/kg/vo o iv c/12 h el primer día, seguidos de 4 mg/kg/vo o iv c/12 h **o** isavuconazol 372 mg/iv c/8 h por 6 dosis, seguidos de 372 mg/vo o iv/d **o** posaconazol, tabletas de liberación retardada, 300 mg/vo dos veces/d, seguidos de 300 mg/vo **o** itraconazol 400 mg/vo dos veces/d. La duración del tratamiento depende de la evolución clínica. Se recomienda consultar con especialista en infecciones fúngicas.

Aspergilosis broncopulmonar alérgica

Primera opción: corticosteroides en dosis variable, según el paciente.

Otras opciones: voriconazol[3] **o** itraconazol 200 mg/vo dos veces/d por 4 meses.

Sinusitis alérgica

Primera opción: si fuese posible, limpieza quirúrgica del seno **+** voriconazol 6 mg/kg/iv c/12 horas el primer día, seguidos de 4 mg/kg/iv c/12 h por un mínimo de 7 d, seguidos de 200 mg/vo dos veces/d hasta resolución de los síntomas y mejoría radiográfica, 30 d mínimo. Para sinusitis alérgica no invasiva, itraconazol 200 mg/vo dos veces/d hasta resolución de los síntomas.

De ser posible, controlar la concentración plasmática de voriconazol, itraconazol y posaconazol.

[3] Hay problemas de resistencia cruzada entre voriconazol, fluconazol e itraconazol.

Prevención de infecciones

- Cumplimiento de la higiene de las manos.
- Precauciones de contacto:
  - limpieza y desinfección del entorno de atención al paciente y de los equipos reutilizables con productos recomendados; prestar atención especial a los equipos móviles compartidos (p. ej., glucómetros, tensiómetros).
  - detección de la colonización por *C. auris* en los contactos de los pacientes recién identificados. Vigilancia de laboratorio de las muestras clínicas para detectar otros casos.

En todos los ensayos aleatorizados realizados con agentes antifúngicos en la última década, la duración del tratamiento antifúngico fue de al menos 14 días tras la negativización de los cultivos y la desaparición de los signos y síntomas de la candidiasis hematógena. En consecuencia, deben hacerse hemocultivos seriados hasta que el foco de la infección sea negativo; también se recomienda repetir la toma de muestras al tercer y quinto día tras el inicio del tratamiento (como mínimo) para evaluar sus resultados.

Aspectos terapéuticos para considerar con respecto a la candidemia

1. Presencia de complicaciones infecciosas en órganos distantes: la endoftalmitis, osteomielitis, endocarditis y candidiasis diseminada crónica son ejemplos de afecciones que requieren tratamiento antifúngico prolongado, por cuatro semanas a seis meses. En estos casos, deben elegirse fármacos de administración oral.
2. Gravedad del caso: este es un tema controvertido, pero los pacientes con insuficiencia orgánica suelen tratarse inicialmente con antifúngicos de acción rápida.
3. Identificación de la especie de *Candida*: con excepción de *C. albicans*, las especies de *Candida* pueden ser menos sensibles al fluconazol, lo que requiere un ajuste de la dosis o un cambio de medicamento.
4. Toxicidad: considerar el riesgo de toxicidad renal durante el uso de anfotericina B convencional, en relación con la aparición de insuficiencia renal aguda en pacientes ingresados en UCI con disfunción renal, los de edad avanzada y los que reciben otros fármacos nefrotóxicos.
5. Exposición previa a regímenes de profilaxis antifúngica o tratamiento empírico con antifúngicos (p. ej., fluconazol): considerar el cambio de familia terapéutica y realizar prueba de sensibilidad.
6. Retirar catéteres centrales y drenar focos.
7. Necesidad de remover quirúrgicamente el foco infeccioso: casos de osteomielitis y endocarditis son ejemplos de situaciones clínicas en las cuales la limpieza quirúrgica (o el reemplazo valvular) deben ser considerados en la atención de los pacientes.

Fungemia sin compromiso inmunitario en paciente clínicamente estable no neutropénico (*Candida albicans, C. tropicalis, C. parasilosis*)

Primera opción: caspofungina 70 mg/iv el primer día, seguidos de 50 mg/iv/d, mínimo 14 d, **o** anidulafungina 200 mg/iv por 1 d, seguidos de 100 mg/iv/d, mínimo 14 d, **o** micafungina[4] 100 mg/iv/d por 14 d.

Desescalada: en caso de paciente estable y aislamiento sensible al medicamento, fluconazol 400 mg/vo o iv/d por un mínimo de 14 d después del último hemocultivo negativo. Como alternativa, fluconazol[5] 800 mg/iv o vo, dosis de carga, seguidos de 400 mg/iv o vo/d hasta obtener cultivos negativos. En paciente estable, que no haya recibido fluconazol anteriormente, basarse en la sensibilidad conocida o datos epidemiológicos.

Otras opciones: anfotericina B liposomal o formulaciones lipídicas 3-5 mg/kg/iv/d **o** voriconazol 6 mg/kg/iv c/12 h el primer día, seguidos de 3 mg/kg/iv c/12 h **o** fluconazol 800 mg/iv/d seguidos de 400 mg/iv/d, mínimo 14 d, en todos los casos después de cultivo negativo.[6]

Candida krusei*, *Candida glabrata[7] **o paciente con creatinina anormal o con exposición reciente a azoles**

Caspofungina 70 mg/iv el primer día, seguidos de 50 mg/iv/d, 14 d mínimo, **o** anidulafungina 200 mg/iv por 1 d, seguidos de 100 mg/iv/d **o** micafungina[4] 100/mg/iv/d por un mínimo de 14 d. En todos los casos luego de cultivo negativo. En casos por *Candida krusei*, puede pasarse a voriconazol,[5] según evolución clínica.

Candida auris

El tratamiento antifúngico combinado puede considerarse para las cepas de *C. auris* panresistentes.

La mayoría de los casos son susceptibles a las equinocandinas, aunque están aumentando los informes de casos resistentes o panresistentes a esos fármacos y, al parecer, este microorganismo desarrolla resistencia rápidamente.

Los pacientes en tratamiento antifúngico deben ser monitoreados cuidadosamente para comprobar la mejoría clínica. Deben realizarse cultivos de seguimiento y repetir las pruebas de sensibilidad.

Podría considerarse el cambio a una anfotericina B liposomal (5 mg/kg/iv/d) si el paciente no responde clínicamente al tratamiento con equinocandinas o presenta fungemia persistente por más de 5 d.

---

[4] Puede ser hepatotóxica. Determinar enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y periódicamente después.

[5] Hay problemas de resistencia cruzada de voriconazol, fluconazol e itraconazol.

[6] Es necesario obtener hemocultivos al tercer día de tratamiento para corroborar la negativización. Considerar el retiro de catéteres, lo cual se asocia a una disminución de la mortalidad del paciente. Si al quinto día los cultivos siguen siendo positivos, descartar focos secundarios (ecocardiograma).

[7] No administrar fluconazol ni voriconazol en casos de infección por *C. kruzei* o *C. glabrata*.

Candidiasis (cont.)

Paciente neutropénico

Primera opción: caspofungina 70 mg/iv el primer día, seguidos de 50 mg/iv/d, hasta 7 d después de resuelta la neutropenia **o** anidulafungina 200 mg/iv por 1 d, seguidos de 100 mg/iv/d **o** micafungina[8] 100 mg/iv/d por un mínimo de 14 d.

Otras opciones: anfotericina lipídica 3-5 mg/kg/iv/d por 7 d, una vez resuelta la neutropenia.

Fungemia en paciente inestable o neutropénico en deterioro: *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. parasilosis.*

Primera opción: caspofungina 70 mg/iv el primer día, seguidos de 50 mg/iv/d **o** anidafulgina 200 mg/iv por 1 d, seguidos de 100 mg/iv/d **o** micafungina[8] 100 mg/iv/d **o** anfotericina B lipídica 5 mg/iv/d **o** anfotericina B desoxicolato 0,7 mg/kg/d.

Duración: el tratamiento de la candidemia sin fungemia persistente ni complicaciones metastásicas es de 2 semanas tras la eliminación documentada de las cepas de *Candida* del torrente sanguíneo, la resolución de los síntomas atribuibles a la candidemia y la resolución de la neutropenia. Debe considerarse la retirada del catéter intravenoso.

Otras opciones: voriconazol[9] 6 mg/kg/iv c/12 h el primer día, seguidos de 3 mg/kg/iv c/12 h por un mínimo de 3 semanas.

Meningitis

El tratamiento debe continuar hasta que el resultado del análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) sea normal y se hayan resuelto las anomalías radiológicas. Retirar catéteres de drenajes, derivaciones (*shunts*) y cuerpos extraños.

Primera opción: anfotericina B liposomal 3-4 mg/kg/iv/d **+** flucitosina 25 mg/kg/vo c/6 h.

Otras opciones: fluconazol[8] 400-800 mg/iv o vo **o** voriconazol 400 mg/vo c/12 h por dos dosis, seguidos de 200 mg/vo c/12 h.

Endoftalmitis

La duración del tratamiento debe ser de 4 a 6 semanas, según la evolución clínica y resolución de las lesiones, determinadas por estudios oftalmológicos repetidos. Los fármacos que mejor penetran en el globo ocular son fluconazol y voriconazol.

Primera opción: fluconazol 800 mg/iv o vo/d dosis de carga, seguidos de 400-800 mg/iv o vo/d. Considerar anfotericina B intravítrea. Consulta oftalmológica.

Otras opciones: anfotericina B complejo lipídico 3-5 mg/kg/iv/d **+** flucitosina 25 mg/kg/vo c/6 h.

La intervención precoz con vitrectomía parcial o administración de antifúngico intravítreo, o ambas, puede ser necesaria en los casos graves.

[8] Puede ser hepatotóxica. Determinar enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y, periódicamente, después.

[9] Hay problemas de resistencia cruzada entre voriconazol, fluconazol e itraconazol.

Peritonitis asociada a diálisis peritoneal

Primera opción: fluconazol 200 mg/vo o iv **o** caspofungina 70 mg/iv el primer día, seguidos de 50 mg/iv/d por 7 d **o** anidafulgina 200 mg/iv por 1 d, seguidos de 100 mg/iv/d **o** micafungina[10] 100 mg/iv/d. Retirar inmediatamente el catéter; el tratamiento debe durar por lo menos 10 días después de retirar el catéter. (Véase también la sección 6.18, capítulo 6).

Otras opciones: anfotericina B desoxicolato 0,7 a 1 mg/kg/d.

Si implantar un nuevo catéter peritoneal es una opción, ese procedimiento debe realizarse con un intervalo mínimo de cuatro a seis semanas tras el inicio del tratamiento. Según estudios recientes, al menos 40% de los pacientes con peritonitis fúngica no pueden continuar con diálisis peritoneal.

Candidiasis urinaria

Primera opción: fluconazol 200 mg/vo o iv/d por 7 a 14 d.

Otras opciones: anfotericina B, dosis sistémica de 0,3-1 mg/kg/iv/d por 1 a 7 d **o** anfotericina B, irrigación vesical, 50 mg/d durante 48 a 72 h con infusión continua en tubo de dos vías. Estos esquemas se reservan para los casos de infecciones refractarias o intolerantes al fluconazol o por levaduras resistentes a ese fármaco.

En la atención clínica de los pacientes con candidiasis urinaria, es importante considerar la retirada del sistema de cateterismo, teniendo en cuenta que esa medida puede resolver aproximadamente el 40% de los casos, además de reducir la recurrencia de la infección. Si no es posible retirar el sistema, se recomienda cambiarlo.

Endocarditis

Ningún tratamiento por sí solo es eficaz. Es necesario el reemplazo quirúrgico de la válvula.

Primera opción: para endocarditis de válvula nativa, se recomienda la formulación lipídica anfotericina B, 3-5 mg/kg/d, **con o sin** flucitosina, 25 mg/kg 4 veces/d **o** equinocandina en dosis altas (caspofungina 150/mg/d, micafungina[10] 150 mg/d **o** anidulafungina 200 mg/d) como tratamiento inicial. (Véase también Endocarditis infecciosa, sección 6.16, capítulo 6.)

Se recomienda la desescalada del tratamiento con fluconazol 400-800 mg (6-12 mg/kg)/d, en pacientes con cepas de *Candida* susceptibles, que presenten estabilidad clínica y hayan eliminado el microorganismo del torrente sanguíneo, después de lo cual el tratamiento será de 2 semanas.

Otras opciones: para supresión crónica o en caso de paciente que no acepte o no tolere la cirugía, fluconazol 400-800 mg/iv/d por tiempo indefinido.

[10] Puede ser hepatotóxica. Determinar enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y periódicamente después.

Candidiasis (cont.)

Candidiasis orofaríngea

Primera opción: enfermedad leve, nistatina[11] en suspensión, 500 000 unidades en enjuagues c/6 h por 7 a 14 d. Enfermedad moderada a grave, fluconazol 100-200 mg/vo/d por 7 a 14 d.

Otras opciones: itraconazol 200 mg/vo/d por 7 a 14 d **o** voriconazol 200 mg/vo c/12 h por 7 a 14 d **o** caspofungina 70 mg/iv el primer día, seguidos de 50 mg/iv/d, mínimo 14 d, **o** anidulafungina 200 mg/iv por 1 d, seguidos de 100 mg/iv/d **o** micafungina[12] 100/mg/iv/d, ambos por 7 a 14 d.

Cromoblastomicosis

Cladophialophora, Fonsecaea pedrosi, Pseudallescheria boydii y *Scedosporium apiospermum*

Predominantemente de pies y piernas (*Cladophialophora* o *Fonsecae pedrosi*).

Primera opción: lesiones pequeñas, escisión quirúrgica o criocirugía con nitrógeno líquido. Si se opta por el tratamiento quirúrgico, itraconazol 300 mg/vo/d **o** terbinafina 250 mg/vo/d por 3 meses antes del procedimiento y por 6 a 9 meses más, después de la cirugía. Lesiones extensas, terbinafina 250-500 mg/vo/d, hasta que las lesiones se resuelvan **o** itraconazol 400 mg/vo/d por 12 a 18 meses **+** flucitosina 25 mg/vo/d c/6 h por 2 semanas, si se dispone de ese fármaco.

Otras opciones: posaconazol 200 mg/vo 4 veces/d hasta la cura del paciente, que depende del hospedador y de la magnitud de las lesiones. Este fármaco es muy eficaz en casos refractarios al tratamiento.

Piel y tejido subcutáneo, absceso cerebral, meningitis recurrente (*Pseudallescheria boydii, Scedosporium apiospermum*).

Primera opción: voriconazol 6 mg/kg/iv el primer día, seguidos de 4 mg/kg/iv c/12 h o 200 mg/vo c/12 h (pacientes ≥ 40 kg) **o** 100 mg/vo c/12 h (pacientes < 40 kg) por 6 a 12 meses o hasta que las lesiones se resuelvan.

Otras opciones: posaconazol, tabletas de liberación retardada, 300 mg/vo dos veces/d, seguidos de 300 mg/vo **o** itraconazol 400 mg/vo dos veces/d **o** suspensión de posaconazol 200 mg/vo c/6 h, seguidos de 400 mg/vo c/12 h luego de la estabilización de la enfermedad **o** posaconazol 300 mg/vo c/12 h por 1 d, seguidos de 300 mg/vo/d, hasta que las lesiones se resuelvan.

[11] El uso masivo de tabletas de nistatina tiene las mismas contraindicaciones, interacción con otros fármacos y efectos adversos que la administración de otros antifúngicos poliénicos (anfotericina). Véase también el capítulo 12 de esta guía.

[12] Puede ser hepatotóxica. Determinar enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y periódicamente después.

Esporotricosis

Sporothrix schenckii y *S. brasiliensis*

Cutánea o linfonodular

Primera opción: itraconazol 200 mg/vo por 2 a 4 semanas después de la resolución de las lesiones.

Otras opciones: solución saturada de yoduro de potasio (1 g disuelto en 1 ml de agua). Iniciar 5 a 10 gotas tres veces/d y aumentar gradualmente a 40 a 50 gotas 3 veces/d por 3 a 6 meses. Tomar después de las comidas disuelto en líquido azucarado **o** terbinafina 500 mg/vo 2 veces/d.

Extracutánea osteoarticular

Primera opción: itraconazol 200 mg/vo 2 veces/d por 12 meses.

Otras opciones: anfotericina B liposomal 3-5 mg/kg/iv/d **o** anfotericina B desoxicolato 0,7-1 mg/kg/iv/d; ante respuesta clínica favorable, cambiar a itraconazol 200 mg/vo 2 veces/d por 12 meses.

Extracutánea pulmonar

Primera opción: enfermedad grave, anfotericina B, formulaciones lipídicas, 3-5 mg/kg/iv/d hasta mejoría clínica, seguidos de itraconazol 200 mg/vo 2 veces/d, por 12 meses.

Extracutánea diseminada

Anfotericina B liposomal 3-5 mg/kg/iv/d por 4 a 6 semanas, seguidos de itraconazol 200 mg/vo 2 veces/d por 12 meses.

Nota. En pacientes con inmunosupresión irreversible o con infección por VIH, es posible que se requiera tratamiento con itraconazol de por vida: 200 mg/vo/d.

Meníngea

Primera opción: anfotericina B liposomal 5 mg/kg/iv/d **o** anfotericina B desoxicolato 0,7-1 mg/kg/iv/d, seguidos de itraconazol 200 mg/vo c/12 h por 12 meses o más, según evolución clínica. Considerar tratamiento de por vida.

Fusariosis

Fusarium solari, F. oxysporum y *F. moniliforme*

Ojos, senos paranasales, piel, diseminada: la única medida segura de mejoría es la recuperación del recuento de neutrófilos. El tratamiento debe continuar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea > 500/mm^3.

Primera opción: voriconazol 6 mg/kg/iv c/12 h el primer día, seguidos de 4 mg/kg/iv c/12 h **o** 200 mg/vo c/12 h (pacientes ≥ 40 kgp) o 100 mg/vo c/12 h (pacientes < 40 kgp) **+** anfotericina B en asociaciones lipídicas 5-10 mg/kg/iv, ambos por 3 a 6 semanas. Continuar el tratamiento hasta que el recuento de neutrófilos se recupere.

Otras opciones: otros fármacos activos son las formulaciones lipídicas de anfotericina B y posaconazol.

Mucormicosis

Zigomicosis, *Rhizopus, Rhizomucor, Absidia* rinocerebral y pulmonar

El tratamiento requiere desbridamiento quirúrgico, tratamiento antifúngico y, en lo posible, la estabilización de los factores de riesgo.

Primera opción, fase de inducción, aproximadamente 3 semanas: anfotericina B en formulaciones lipídicas 5 mg/kg/iv/d **o,** ante intolerancia a la anfotericina B, isavuconazol, dosis de carga 372 mg/iv o vo/por 6 dosis, seguidos de 372 mg/iv o vo/d.

Fase de consolidación: isavuconazol, dosis de carga, 372 mg/iv o vo c/8 h por 6 dosis, seguidos de 372 mg/iv o vo/d **o** posaconazol en tabletas, 300 mg/d, ambos hasta mejoría clínica. Debe lograrse una concentración sérica de > 1 µg/ml.

11.3 Micosis cutáneas, subcutáneas y mucosas

Candidiasis

Orofaríngea

Primera opción: enfermedad leve, nistatina[13] suspensión 500 000 unidades en enjuagues c/6 h por 7 a 14 d. Enfermedad moderada a grave, fluconazol 100-200 mg/vo/d por 7 a 14 d.

Otras opciones: itraconazol 200 mg/vo/d **o** voriconazol 200 mg/vo c/12 h, ambos por 7 a 14 d, **o** caspofungina 70 mg/iv el primer día, seguidos de 50 mg/iv/d, 14 d mínimo, **o** anidulafungina 200 mg/iv por 1 d, seguidos de 100 mg/iv/d **o** micafungina[14] 100/mg/iv/d.

Esofágica

Primera opción: fluconazol 200-400 mg/vo o iv/d por 14 a 21 d.

Otras opciones: caspofungina 70 mg/iv el primer día, seguidos de 50 mg/iv/d, 14 d mínimo, **o** anidulafungina 200 mg/iv/por 1 d, seguidos de 100 mg/iv/d **o** micafungina[14] 100/mg/iv/d por 14 a 21 d **o** anfotericina B liposomal 3-5 mg/kg/iv/d por 14 a 21 d **o** itraconazol 200 mg/vo/d por 14 a 21 d **o** voriconazol 200 mg/vo/cada 12 horas por 14 a 21 d **o** posaconazol, tabletas de liberación prolongada, 300 mg c/12 h por 2 dosis, seguidos de 300 mg/vo/d **o** isavuconazol 372 mg/vo/iv c/8 h por 6 dosis, seguidos de 372 mg/vo o iv/d.

[13] El uso masivo de tabletas de nistatina tiene las mismas contraindicaciones, interacción con otros fármacos y efectos adversos que la administración de otros antifúngicos poliénicos (anfotericina) (véase también el capítulo 12 de esta guía.)

[14] Puede ser hepatotóxica. Determinar enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y periódicamente después.

Candidiasis (cont.)

Cutánea

Primera opción: miconazol solución al 2% de aplicación tópica c/12 h **o** clotrimazol solución al 1% de aplicación tópica c/12 h **o** nistatina[15] 100 000 unidades solución tópica c/12 h. Duración según evolución clínica.

Otras opciones: fluconazol 100 mg/vo/d. Duración según evolución clínica.

Micetomas, maduromicosis

Primera opción: itraconazol 400 mg/vo/d por 12 a 18 meses.

Otras opciones: posaconazol 400 mg/vo dos veces/d por 12 a 18 meses.

Onicomicosis

Dermatofitos u hongos miceliales no dermatofitos

Dedos de la mano

Primera opción: terbinafina[16,17] adultos, 250 mg/vo/d; niños < 20 kgp, 67,5 mg/vo/d; 20-40 kgp, 125 mg/vo/d; > 40 kgp, 250 mg/vo/d **o** terbinafina 500 mg/vo/d por una semana cada mes. Administrar por 6 a 8 semanas.

Otras opciones: itraconazol 200 mg/vo/d por 3 meses **o** itraconazol 200 mg/vo 2 veces/d, una semana cada mes por 2 meses **o** fluconazol 300-450 mg/vo una vez por semana por 3 a 6 meses (hasta que crezca la uña sana).

Dedos de los pies

Primera opción: terbinafina[16,17] adultos, 250 mg/vo/d; niños, < 20 kgp, 67,5 mg/vo/d; 20 a 40 kgp, 125 mg/vo/d; > 40 kgp, 250 mg/vo/d, todos por 3 a 4 meses.

Otras opciones: itraconazol 200 mg/vo/d por 3 meses **o** itraconazol 200 mg/vo 2 veces/d, una semana cada mes por 3 a 4 meses **o** fluconazol 300-450 mg c/semana por 6 a 12 meses (las uñas de los pies crecen más lentamente).

Pitiriasis versicolor

Malassezia furfur y *M. globosa*

Primera opción: ketoconazol crema al 2% una vez/d por 2 semanas **o** ketoconazol 200 mg/vo/d por 10 a 20 d **o** sulfuro de selenio, champú al 2,5%, aplicación diaria por 1 a 2 semanas.

Otras opciones: itraconazol 400 mg/vo dosis única **o** 200 mg/vo/d por 7 d.

---

[15] El uso masivo de tabletas de nistatina tiene las mismas contraindicaciones, interacción con otros fármacos y efectos adversos que la administración de otros antifúngicos poliénicos (anfotericina). Véase también el capítulo 12 de esta guía.

[16] Puede ser hepatótoxica. Determinar enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y periódicamente después.

[17] Se acumula en el tejido subungueal.

Bibliografía – Capítulo 11

Al-Hatmi AMS, Bonifaz A, Ranque S, Sybren de Hoog G, Verweij PE, Meis JF. Current antifungal treatment of fusariosis. Int J Antimicrob Agents. 2018;51(3):326-332. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.06.017.

Asociación Panamericana de Infectología. Infecciones fúngicas sistémicas. Manual práctico. En: Riera F, Celi AP, Thompson L, eds. 2.a ed. Quito: API; 2017:115-131. Disponible en: https://apiinfectologia.org/wp-content/uploads/2023/11/MANUAL-MICOSIS.pdf.

Caceres DH, Echeverri Tirado LC, Bonifaz A, Adenis A, Gomez BL, Flores CLB, et al. Current situation of endemic mycosis in the Americas and the Caribbean: proceedings of the First International Meeting on Endemic Mycoses of the Americas (IMEMA). Mycoses. 2022;65(12):1179-1187. Disponible en: https://doi.org/10.1111/myc.13510.

Gilbert DN, Chambers HF. Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 53rd ed. Gilbert DN, Chambers HF, Saag MS, Pavia AT, Boucher HW, eds. Sperryville: Antimicrobial Therapy, Inc; 2023.

Hoenigl M, Salmanton-García J, Walsh TJ, Nucci M, Neoh CF, Jenks JD, et al. Global guideline for the diagnosis and management of rare mould infections: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology and the American Society for Microbiology. Lancet Infect Dis. 2021;21(8):e246-e257. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30784-2.

Hsu AJ, Tamma PD, Fisher BT. Challenges in the treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised children. Antimicrob Agents Chemother. 2022;66(7):e0215621. https://doi.org/10.1128/aac.02156-21.

Levy ER, McCarty JM, Shane AL, Weintrub PS. Treatment of pediatric refractory coccidioidomycosis with combination voriconazole and caspofungin: a retrospective case series. Clin Infect Dis. 2013;56(11):1573-1578. Disponible en: https://doi.org/10.1093/cid/cit113.

Organización Panamericana de la Salud. Directrices para el diagnóstico y el manejo de la histoplasmosis diseminada en las personas con infección por el VIH. Washington, D.C.: OPS; 2020. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52419/9789275322482_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

Sipsas NV, Gamaletsou MN, Anastasopoulou A, Kontoyiannis DP. Therapy of mucormycosis. J Fungi (Basel). 2018;4(3):90. Disponible en: https://doi.org/10.3390/jof4030090.

12. CONTRAINDICACIONES, EFECTOS ADVERSOS E INTERACCIONES DE LOS ANTIMICÓTICOS

Anfotericina B, desoxicolato

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida.

Efectos adversos: relativos a la infusión, cefalea, fiebre, escalofríos, reacciones locales en el sitio de la infusión, taquipnea. La infusión rápida puede causar fibrilación ventricular, hipotensión e hipokalemia, especialmente en pacientes con falla renal. Relativos al medicamento: lesión renal o hepática, hipokalemia e hipomagnesemia (frecuentes); anorexia y vómitos; erupción cutánea y anafilaxia (ocasionalmente); tromboflebitis; anemia normocítica normocrómica. La nefrotoxicidad de la anfotericina B en formulaciones lipídicas es mucho menor que la del desoxicolato de la anfotericina B y los efectos adversos relativos a la infusión son menos frecuentes.

Interacción con:

- Antineoplásicos: aumenta el riesgo de nefrotoxicidad, broncoespasmo e hipotensión de la anfotericina B.
- Corticosteroides, corticotropina (ACTH), digitálicos: pueden potenciar la hipokalemia y generar trastornos cardíacos.
- Ciclosporina: aumenta el riesgo de nefrotoxicidad.
- Fármacos nefrotóxicos, como aminoglucósidos, cidofovir, ciclosporina, foscarnet, pentamidina: aumenta la nefrotoxicidad de la anfotericina B.
- Flucitosina: puede aumentar la toxicidad de la flucitosina.
- Pentamidina: insuficiencia renal aguda transitoria.
- Zidovudina: aumenta riesgo de mielotoxicidad y nefrotoxicidad.

Anidulafungina

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida e intolerancia hereditaria a la fructosa. Embarazo.

Efectos adversos: aumenta los niveles de alanino aminotranferasa, fosfatasa alcalina en sangre, aspartato aminotranferasa, bilirrubinemia, creatinina en sangre y gammaglutamil transferasa, necrosis hepática, erupción, prurito, diarrea, vómitos, náuseas, rubor, convulsiones, hipokalemia.

Interacción: hasta la fecha, no se han descrito interacciones. Tiene un metabolismo rápido.

Caspofungina

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida. No se recomienda la administración concomitante de ciclosporina. Insuficiencia hepática.

Efectos adversos: diarrea, náuseas, vómitos, cefalea. Trastornos hepáticos y renales, hipocalcemia y elevación de la creatinina, erupción cutánea ocasional, inflamación localizada en el sitio de la infusión; se ha informado de trombocitopenia reversible, anemia y leucocitosis.

Caspofungina (cont.)

Interacción con:

- Carbamazepina, dexametasona, efavirenz, fenitoína, rifampicina, neviparina, nelfinavir: disminuyen los niveles sanguíneos de la caspofungina.
- Ciclosporina: aumenta los niveles sanguíneos de la caspofungina.
- Tacrolimús: reduce los niveles de tacrolimús.
- Otros inductores del citocromo P3A4 (CYP3A4): posiblemente disminuyen los niveles de la caspofungina.

5-Flucitosina

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida, deficiencia de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), insuficiencia renal y hepática, pancitopenia; embarazo y lactancia; insuficiencia hepática. No debe administrarse como monoterapia.

Efectos adversos: diarrea, erupción cutánea, prurito, urticaria, anorexia, fotosensibilidad, náuseas, dolor abdominal. La toxicidad se exacerba con la azotemia, incluida la causada por la anfotericina B. La toxicidad de la médula ósea se relaciona con niveles elevados (100 a 125 µg/ml); se recomienda monitorizar niveles séricos. Paro cardíaco, alteración ventricular, toxicidad miocárdica, dolor torácico, paro respiratorio, úlcera duodenal, hemorragia gastrointestinal, lesión hepática, ictericia, duodenitis, hemorragia gastrointestinal, lesión hepática, ictericia, colitis ulcerosa, aumento de la bilirrubina, cristaluria, insuficiencia renal, anemia, anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia, mielosupresión, ataxia, sordera, cefalea, neuropatía periférica, vértigo, convulsiones, confusión, alucinaciones, fatiga, fiebre, hipoglicemia e hipokalemia.

Interacción con:

- No se han informado efectos graves de la interacción con otros fármacos.
- Bloqueadores del canal del calcio: aumenta los niveles séricos de este medicamento.
- Cisaprida: aumenta los niveles séricos de cisaprida y el intervalo QT.
- Zidovudina: genera toxicidad hematológica.

Fluconazol *(1)*

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida, administración concomitante de terfenadina (pacientes que reciben dosis múltiples de 400 mg), cisaprida, bloqueadores del canal de calcio y otros fármacos que aumentan el intervalo QT y son metabolizados por el CYP3A4. Embarazo y lactancia. Insuficiencia hepática.

Efectos adversos: diarrea, náuseas, vómitos, cefalea y alopecia. Ocasionalmente, erupción cutánea grave (síndrome de Stevens-Johnson), agranulocitosis, leucopenia e hipokalemia, alopecia y, más raramente, lesiones hepáticas que pueden ser graves. Fotosensibilidad y angioedema.

Fluconazol (cont.)

Interacción con:

- Amiodarona, voriconazol, amitriptilina, haloperidol: prolonga el intervalo QT.
- Amitripitilina, atorvastatina, bloqueadores del canal del calcio, carbamazepina, celecoxib, ciclosporina, citalopram, eritromicina, escitalopram, fluvastatina, halofantrina, losartán, lovastatina, metadona, midazolam, nortriptilina, omeprazol, hipoglucemiantes, fenitoína, pitavastatina, prednisona, rosuvastatina, simvastatina, sirolimús, tofacitinib, triazolam, warfarina, teofilina, zidovudina: aumenta los niveles de estos fármacos.
- Rifampicina/rifabutina: aumenta los niveles sanguíneos de rifampicina/rifabutina y disminuye los de fluconazol.
- Tacrolimús: aumenta los niveles sanguíneos de tracolimús y su toxicidad.

Griseofulvina

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida, porfiria, insuficiencia hepática y lupus eritematoso. Embarazo.

Efectos adversos: cefalea (habitualmente transitoria), náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis, glosalgia, erupción cutánea (fotosensibilidad), intolerancia al alcohol, lesión hepática. Puede producir crisis de porfiria en pacientes con esa afección. Rara vez, urticaria, fatiga o leucopenia.

Interacción con:

- Barbitúricos, etinilestradiol, salicilatos; disminuye los niveles de estos fármacos
- Ciclosporina, warfarina: disminuye los efectos de estos fármacos.

Itraconazol

Contraindicaciones: insuficiencia cardíaca, renal o hepática grave, uso concomitante de cisaprida, quinidina, estatinas, midazolam, pimozida, terfenadina, astemizol, dofetilida, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) y otros fármacos metabolizados a través de CYP3A4. Embarazo. No utilizar itraconazol intravenoso en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/minuto, porque el vehículo ciclodextrina puede ser nefrotóxico y es eliminado por el riñón. Hipersensibilidad.

Efectos adversos: diarrea, náuseas, vómitos, fatiga, edema y alopecia. Mal gusto en la boca con la solución oral. Ocasionalmente cefalea, erupción cutánea, prurito y lesión hepática. Según la dosis, síndrome de hipokalemia, hipertensión, edema pulmonar, pancreatitis, enfermedad de nervios periféricos y pérdida de audición.

Interacción con:

- Amitriptilina, aumenta los niveles sanguíneos de amitriptilina.
- Antiácidos (sucralfato, bloqueadores H2, anticolinérgicos): disminuyen la absorción de itraconazol.
- Amiodarona: prolonga el intervalo QT.
- Anticoagulantes orales: aumenta el efecto de los anticoagulantes orales.

Itraconazol (cont.)

Interacción con: (cont.)

- Anticonceptivos orales: podría disminuir su eficacia.
- Bloqueadores del canal del calcio: aumenta los niveles sanguíneos de los bloqueadores del canal del calcio.
- Carbamazepina: disminuye los niveles sanguíneos de carbamazepina.
- Cisaprida: aumenta los niveles sanguíneos de cisaprida y prolonga el intervalo QT.
- Celecoxib, ciclosporina, fluvastatina, halofantrina: aumenta niveles de estos fármacos.
- Hipoglucemiantes orales: aumenta los niveles sanguíneos de hipoglucemiantes orales.
- Inhibidores de la bomba de protones (IBP): disminuye la absorción de itraconazol y aumenta los niveles sanguíneos IBP.
- Inhibidores de la proteasa e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH: aumenta los niveles sanguíneos de los antirretrovirales y del itraconazol.
- Isoniacida: disminuye los niveles sanguíneos de itraconazol.
- Lovastatina/simvastatina: aumenta los niveles sanguíneos de lovastatina/simvastatina (puede causar rabdomiolisis).
- Losartán, metadona, midazolam/triazolam, nortriptilina, pitavastatina, prednisona, rosuvastatina, rifabutina, simvastatina, sirolimús, teofilina, tofacitinib, triazolam, zidovudina: aumenta los niveles de estos fármacos.
- Rifampicina: disminuye los niveles de itraconazol.
- Tacrolimús: puede aumentar los niveles de tacrolimús.
- Warfarina: aumenta el efecto de la warfarina.

Ketoconazol

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida, administración concomitante de terfenadina, astemisol, triazolam, cisaprida, sertindol, beperidil, halofantrina, disipiramida, dofetilida, levometadilo, mizolastina, pimozida, quinidina, domperidona, midazolam, triazolam, alprazolam, estatinas, alcaloides de la ergotamina, nisoldipina, eplerenona e irinotecán. Evitar durante la lactancia y en el primer trimestre de embarazo. Insuficiencia hepática aguda o crónica.

Efectos adversos: diarrea, náuseas, vómitos, cefalea y alopecia. Mal gusto en la boca. Alteraciones hepáticas frecuentes que pueden ser graves (necrosis). Eritema multiforme. Hipertrigliceridemia e hipocolesterolemia. Supresión de la síntesis de testosterona y cortisol en dosis > 400 mg/d. Arritmias, intervalo QT prolongado.

Interacción con:

- Antiácidos (sucralfato, bloqueadores H2, anticolinérgicos): disminuyen la absorción de ketoconazol.
- Anticoagulantes orales: aumenta el efecto de los anticoagulantes orales.

Ketoconazol (cont.)

Interacción con: (cont.)

- Bloqueadores del canal del calcio: aumenta los niveles sanguíneos de los bloqueadores del canal del calcio.
- Cisaprida: aumenta los niveles sanguíneos de cisaprida y prolonga el intervalo QT.
- Ciclosporina: aumenta los niveles sanguíneos de ciclosporina y su nefrotoxicidad.
- Didanosina: disminuye la absorción del ketoconazol.
- Efavirenz: aumenta los niveles de efavirenz y disminuye los de ketoconazol.
- Fenitoína: IBP, rifabutina/rifampicina: aumenta los niveles sanguíneos del fármaco y disminuye los de ketoconazol.
- Hidantoínas (fenitoína, dilantina): aumentan los niveles de ketoconazol.
- Isoniacida: disminuye los niveles sanguíneos de ketoconazol.
- Midazolam/triazolam: aumenta los niveles sanguíneos de midazolam/triazolam.
- Inhibidores de la proteasa: aumenta los niveles de los inhibidores de la proteasa.
- Tacrolimús: aumenta los niveles sanguíneos de tacrolimús y su toxicidad.
- Teofilina: aumenta los niveles sanguíneos de la teofilina.
- Trazodona: aumenta los niveles de trazodona.

Micafungina

Contraindicaciones: hipersensibilidad.

Efectos adversos: los más comunes incluyen náuseas, vómitos, cefalea, diarrea, flebitis y anemia; aumento transitorio de pruebas hepáticas, BUN y creatinina. Casos raros de hepatitis significativa e insuficiencia renal.

Interacción con: sirolimús, itraconazol, nifedipina y metotrexato: aumenta los niveles séricos de estos medicamentos.

Posaconazol

Contraindicaciones: insuficiencia cardíaca o hepática grave, administración concomitante de cisaprida, quinidina, pimozida, alcaloides del cornezuelo de centeno, alcaloides de la ergotamina, sirolimús, terfenadina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa y astemizol. Embarazo. Cautela en paciente tratado con ciclosporina. Hipersensibilidad.[1]

[1] La FDA advierte sobre la posibilidad de errores en la dosis cuando se cambia de presentación farmacológica, por ejemplo, de suspensión oral a tabletas de liberación prolongada, ya que las dosis no son intercambiables.

Posaconazol (cont.)

Efectos adversos: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal. Ocasionalmente, cefalea, erupción cutánea, elevación de la bilirrubina y enzimas hepáticas. Tratamientos por más de 6 meses, insuficiencia adrenal, nefrotoxicidad y prolongación del intervalo QT.

Interacción con:

- Bloqueadores H2, antiácidos, sucralfato: disminuyen la absorción del posaconazol.
- Ciclosporina, digoxina, midazolam, lovastatina, pimozida, simvastatina, sirolimús, tacrolimús, triazolam: aumenta los niveles de estos fármacos.
- Fenitoína: aumenta los niveles de posaconazol y de fenitoína.
- Inhibidores de la bomba de protones: disminuye los niveles de posaconazol y aumenta los de la IBP.
- Metoclopramida: disminuye los niveles de posaconazol (suspensión).
- Rifampina/rifabutina: aumenta niveles de rifamicina y disminuye los de posaconazol.

Terbinafina

Contraindicaciones: lactancia, enfermedad hepática crónica o activa. Interacciona con los fármacos que se metabolizan por el citocromo P450 2D6: antidepresivos, neurolépticos, beta bloqueadores, antiarrítmicos, opiáceos.

Efectos adversos: toxicidad hepática, a veces grave, dolor epigástrico, náuseas, vómitos, cefalea, alteraciones del cristalino y la retina, erupción cutánea y, raramente, síndrome de Stevens-Johnson. Ageusia. Irritación local en aplicación tópica. Elevación de transaminasas, hepatotoxicidad, fallo hepático y neutropenia.

Interacción con:

- Cimetidina: aumenta los niveles sanguíneos de terbinafina.
- Fenobarbital, rifampicina: disminuyen los niveles sanguíneos de terbinafina.
- Tramadol, fenfluramina, beta bloqueadores, antipsicóticos, metotrexato, metoclopramida: aumenta los niveles sanguíneos de estos fármacos.

Voriconazol *(2, 3)*

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida, uso concomitante de astemizol, cisaprida, efavirenz, sirolimús (contraindicación absoluta), ivabradina, terfenadina, pimozida, quinidina (contraindicación absoluta), rifabutina, rifampina, carbamazepina, barbitúricos de acción prolongada, ritonavir, rifampicina, hierba de San Juan y alcaloides de la ergotamina. No administrar voriconazol intravenoso a pacientes con depuración de creatinina < 50 ml/min, porque el vehículo ciclodextrina puede ser neuro y nefrotóxico y es eliminado por el riñón. Embarazo.

Voriconazol *(2)* (cont.)

Efectos adversos: diarrea, náuseas y vómitos. Es común la fotopsia después del inicio del tratamiento, que mejora aun cuando continúe administrándose el medicamento. Frecuente erupción cutánea (Stevens-Johnson poco frecuente), elevación de la bilirrubina y fosfatasa alcalina. Ocasionalmente, cefalea. Trastornos visuales reversibles. Alucinaciones. Fotosensibilidad y potencialmente, cáncer de piel. Toxicidad similar a otros azoles/triazoles, incluidas toxicidad hepática grave, que no es común (hepatitis, colestasis y fallo hepático fulminante). Monitorizar función hepática durante el tratamiento.

Interacción con:

- Alcaloides de la ergotamina: aumenta los niveles sanguíneos de alcaloides de la ergotamina.
- Alcaloides de la vinca: posiblemente aumenta los niveles sanguíneos de alcaloides de la vinca.
- Barbitúricos de acción prolongada: disminuyen los niveles sanguíneos de voriconazol.
- Bloqueadores de los canales del calcio, ciclosporina, cisaprida, desipramina, doxepina, lovastatina, metadonam, midazolam, hipoglucemiantes orales, omeprazol, pimozida, inhibidores de la proteasa, quinidina, sirolimús, simvastatina, sulfonilureas, tacrolimús, triazolam, warfarina, corticosteroides: aumenta los niveles de estos fármacos.
- Efavirenz: aumenta los niveles de voriconazol y de efavirenz.
- Fenitoína: aumenta los niveles de fenitoína y disminuye los de voriconazol.
- Inhibidores de la bomba de protones (IBP): aumenta los niveles de voriconazol y de IBP.
- Rifabutina: aumenta los niveles de rifabutina, disminuye los de voriconazol.
- Rifampicina: aumenta los niveles de rifampicina, disminuye los de voriconazol.

Referencias – Capítulo 12

1. Molgaard-Nielsen D, Svanstrom H, Melbye M, Hviid A, Pasternak, B. Association between use of oral fluconazole during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth. JAMA. 2016;315(1):58-67. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jama.2015.17844.
2. Kulkarni HS, Witt CA. Voriconazole in lung transplant recipients- how worried should we be? American Journal of Transplantation. 2017;18(1):5-6. Disponible en: https://doi.org/10.1111/ajt.14517.
3. Orssaud C, Gullemain R, Lillo Le Louet a. Toxic optic neuropaty due to voriconazole: possible potentiation by reduction of CYP2C19 activity. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2021; 25 (24): 7823-7828. Disponible en: https://europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/7823-7828.pdf.

13. TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES PARASITARIAS

13.1 Protozoosis intestinales

Amebiasis

Entamoeba histolytica

Intestinal, asintomática (portadores) y erradicación después de amebiasis invasiva

Primera opción: iodoquinol, niños, 30-40 mg/kg/vo/d fraccionados en 3 dosis (c/8 h) por 20 d. No más de 2 g/d. Adultos, 40 mg/kg/vo/d fraccionados en 3 tomas diarias (c/8 h) por 20 d.

Otras opciones: furoato de diloxanida, niños, 20 mg/kg/vo/d fraccionados en 3 dosis (c/8 h) por 10 d; adultos, 500 mg/vo 3 veces/d por 10 d.

Intestinal leve o moderada, incluida la disentería amebiana y otras formas invasivas

Primera opción: tinidazol, niños, 50-60 mg/kg/vo/d, 1 dosis por 3 d; no más de 2 g/d; adultos, 2 g/vo/d, 1 dosis por 3 a 5 d. En casos más graves, hasta 800 mg/vo 3 veces/d por 5 d.

Otras opciones: metronidazol, niños, 35-50 mg/kg/vo/d fraccionados en 3 dosis (c/8 h) por 7 a 10 d después de las comidas **o** nitazoxanida, niños, 7,5 mg/kg/vo c/12 h por 3 d; adultos, 500 mg/vo c/12 h por 3 d **o** secnidazol, niños, 30 mg/kg/vo (máximo 2 g/d), dosis única; adultos, 2 g/vo/d, dosis única.

Absceso hepático y otras formas extraintestinales

Primera opción: metronidazol, niños, 35-50 mg/kg/vo/d fraccionados en 3 dosis (c/8 h) después de las comidas por 10 d; adultos, 750 mg/vo/d por 10 d, seguidos de paromomicina niños y adultos, 25-35 mg/kg/vo/d fraccionados en 3 dosis/d por 7 d.

Otras opciones: tinidazol, niños, 50-60 mg/kg/vo/d en 1 dosis (c/24) por 3 d; no más de 2 g/d. Adultos, 2 g/vo/d en 1 dosis por 3 a 5 d **o** nitazoxanida, niños, 7,5 mg/kg/vo c/12 h por 10 d; adultos, 500 mg/vo c/12 h por 10 d.

Balantidiasis[1]

Balantidium coli

Primera opción: tetraciclina,[2] niños, 40 mg/kg/vo/d fraccionados en 4 dosis (c/6 h) por 10 d. No más de 2 g/d; adultos, 500 mg/vo 4 veces/d por 10 d.

Otras opciones: metronidazol, niños, 35-50 mg/kg/vo/d fraccionados en 3 dosis (c/8 h) por 5 d; adultos, 500-750 mg/vo 3 veces/d por 5 d **o** iodoquinol, niños, 30-40 mg/kg/vo/d fraccionados en 3 dosis (c/8 h) por 20 d, no más de 2 g/d; adultos, 500-750 mg/vo 3 veces/d por 20 d.

[1] En la mayoría de los casos, la enfermedad es autolimitada en personas sin compromiso inmunitario. El tratamiento se indica para pacientes con inmunocompromiso, particularmente en casos de sida.

[2] No administrar a menores de 8 años de edad.

Blastocistosis

Blastocystis hominis

Primera opción: nitazoxanida, niños, 7,5 mg/kg/vo c/12 h por 3 d; adultos, 500 mg/vo c/12 h por 3 d.
Otras opciones: metronidazol, niños, 35-50 mg/kg/vo/d fraccionados en 3 dosis (c/8 h) por 5 a 10 d; adultos, 250-750 mg/vo 3 veces/d por 5 a 10 d **o** trimetoprima/sulfametoxazol, niños, 5/25 mg/kg/vo 2 veces/d por 7 d; adultos, 160/800 mg/vo 2 veces/d por 7 d.

Ciclosporiasis

Cyclospora cayetanensis

Primera opción: trimetoprima/sulfametoxazol, niños, 5/25 mg/kg/vo 2 veces/d por 7 a 10 d; adultos, 160/800 mg/vo 2 veces/d por 7 a 10 d.
Otras opciones: ciprofloxacina, 500 mg/vo 2 veces/d por 7 d **o** nitazoxanida, 500 mg/vo c/12 h por 7 d.

Citoisosporiasis

Citoisospora belli

Primera opción: pacientes inmunocompetentes, trimetoprima/sulfametoxazol, niños, 5/25 mg/kg/d fraccionados en 2 dosis (c/12 h) por 7 a 10 d; adultos 160/800 mg/vo 2 veces/d por 7 a 10 d; adultos con inmunocompromiso, 160/800 mg/vo 4 veces/d por 3 a 4 semanas.
Otras opciones: ciprofloxacina 500 mg/vo 2 veces/d por 7 d.

Criptosporidiosis

Cryptosporidium parvum y *C. hominis*

Adultos inmunocompetentes. La enfermedad es autolimitada,[3] por lo que no requiere tratamiento con fármacos. Adultos con inmunocompromiso y ≥ 50 CD4/mm^3, nitazoxanida 1 g/vo c/12 h por 14 d; con < 50 CD4/mm^3, nitazoxanida 1,5 a 2 g/vo c/12 h por 8 semanas **o** azitromicina 1 g/vo c/12 h por 14 d o hasta mejoría del cuadro clínico **+** tratamiento antiviral eficaz.

Giardiasis

Giardia intestinalis y *G. lamblia*

Primera opción: nitazoxanida, niños, 7,5 mg/kg/vo c/12 h por 3 d; adultos, 500 mg/vo c/12 h por 3 d **o** tinidazol, niños, 50 mg/kg/vo, dosis única, máximo 2 g; adultos, 2 g/vo, dosis única **o** secnidazol, niños, 30 mg/kg/vo, dosis única, máximo 2 g; adultos, 2 g/vo, dosis única.

[3] En la mayoría de los casos la enfermedad es autolimitada en personas sin compromiso inmunitario. El tratamiento se indica para pacientes con inmunocompromiso, particularmente en casos de sida.

Giardiasis (cont.)

Otras opciones: albendazol, niños < 2 años de edad, 200 mg/vo c/24 h por 5 d; adultos, 400 mg/vo c/24 h por 5 d.

Microsporidiosis intestinal

Encephalitozoon spp. y otros

Primera opción: albendazol, niños, 7,5 mg/kg/vo 2 veces/d por 14 a 28 d; adultos, 400 mg/vo c/12 h por 14 a 28 d, según cuadro clínico **+** tratamiento antirretroviral eficaz.

Otras opciones: nitazoxanida, adultos, 500 mg/vo 2 veces/d por 60 d **+** tratamiento antirretroviral eficaz.

13.2 Protozoosis de sangre y tejidos

Babesiosis

Babesia microti y otras

Primera opción: atovacuona, adultos, 750 mg/vo 2 veces/d por 7 a 10 d **+** azitromicina, adultos, 500 mg/vo/d, seguidos de 250 mg/vo/d por 7 a 10 d.

Otras opciones: quinina, niños, 25 mg/kg/vo/d fraccionados en 3 dosis por 7 a 10 d; adultos, 650 mg/vo c/8 h por 7 d **+** clindamicina, niños, 20-40 mg/kg/vo/d fraccionados en 3 dosis (c/8 h) por 7 a 10 d; adultos, 600 mg/vo 3 veces/d por 7 d.

Leishmaniasis[4]

Todas las especies

Cutánea

Primera opción: antimonial pentavalente[5] (antimoniato de meglumina **o** estibogluconato de sodio), 10-20 mg Sb^{5+}/kg/d/iv o im en una dosis c/24 h por 20 d continuos. Administración iv, aplicación directa muy lenta (5 a 6 min.). Si se diluye, hacerlo en 100 ml de suero glucosado infundido en 30 min. La indicación de las dosis (10, 15 o 20 mg Sb^{5+}/kg/d), según documentación local o respuesta terapéutica y especie de *Leishmania* circulante. Si no hay información local, dosis de 20 mg Sb^{5+}/kg/iv/d; dosis máxima, 1215 mg (3 ampollas de antimoniato de meglumina)/d para reducir efectos adversos.

[4] En la mayoría de los casos, la enfermedad es autolimitada en personas sin compromiso inmunitario. El tratamiento se indica para pacientes con inmunocompromiso, particularmente en casos de sida.

[5] Formas de antimonio pentavalente disponibles: antimoniato de meglumina **o** estibogluconato de sodio. Actualmente, la formulación más utilizada por los programas de salud pública en las Américas es el antimoniato de meglumina.

Otras opciones: isetionato de pentamidina 3 a 4 mg/kg/im/d en 3 a 4 dosis en días alternos (mejores resultados con *L. guyanensis*) **o** miltefosina, 1,5 a 2,5 mg/kg/vo/d en 2 a 3 dosis después de las comidas; dosis máxima 150 mg/d por 28 d **o** ketoconazol 600 mg/d/vo por 28 d (indicado para *L. panamensis* y *L. mexicana*) **o** anfotericina B liposomal 2 a 3 mg/kg/iv/d, máximo 20 a 40 mg/kg, dosis total.[6]

Embarazadas: se recomienda el uso de termoterapia. Los casos que requieran tratamiento sistémico deberán remitirse a un centro de referencia. El medicamento indicado es anfotericina B liposomal.[6]

Mucosa o mucocutánea

Primera opción: antimonial pentavalente[7] (antimoniato de meglumina **o** estibogluconato de sodio) 20 mg Sb^{5+}/kg/d/iv o im una dosis c/24 h por 30 d continuos, solo o asociado con pentoxifilina 400 mg/vo c/8 h por 30 d. Tratamiento iv, aplicación directa muy lenta (5 a 6 min). Si se diluye, hacerlo en 100 ml de suero glucosado infundido en 30 min.

Otras opciones: anfotericina B liposomal 2-3 mg/kg/iv/d, hasta una dosis acumulada de 3,5 g **o** isetionato de pentamidina 3-4 mg/kg/im/d hasta una dosis acumulada máxima de 20 a 40 mg/kg por 7 a 10 dosis administradas en días alternos.

Embarazadas: se sugiere remitir a centro de referencia para tratamiento. El medicamento indicado es anfotericina B liposomal.[6]

Leishmaniasis visceral (*Leishmania infantum chagasi*)

Primera opción: anfotericina B liposomal[6] 3 mg/kg/iv/d por 3 a 6 d hasta completar 20 mg dosis total **o** antimonial pentavalente (antimoniato de meglumina **o** estibogluconato de sodio)[7] 20 mg Sb^{5+}/kg/d/iv o im en una dosis c/24 h por 28 d continuos. Tratamiento iv, aplicación directa muy lenta (5 a 6 min). Si se diluye, hacerlo en 100 ml de suero glucosado, infundido en 30 min.

Otras opciones: anfotericina B desoxicolato 1 mg/kg/d hasta dosis total acumulada de 800 mg. Dosis máxima diaria de 50 mg.

Embarazadas: se sugiere remitir a centro de referencia para tratamiento. El medicamento indicado es la anfotericina B liposomal.[6]

[6] La administración de 100 mg de hidrocortisona antes de la anfotericina B puede disminuir las reacciones adversas.

[7] Formas de antimonio pentavalente disponibles: antimoniato de meglumina **o** estibogluconato de sodio. Actualmente, la formulación más utilizada por los programas de salud pública en las Américas es el antimoniato de meglumina.

La administración de medicamentos para prevenir y tratar la malaria requiere que se consulte con las autoridades sanitarias locales, ya que la sensibilidad de los parásitos a los fármacos puede variar según la zona geográfica.

Tratamiento normalizado para malaria por *P. vivax* donde los parásitos son sensibles a la cloroquina[8]

Primera opción: cloroquina 25 mg/kg/vo fármaco base en 3 d, como sigue: 10 mg/kg el día 1, 10 mg/kg/d el día 2 y 5 mg/kg/d el día 3. Para adulto con peso promedio de 60 kg, 1500 mg fármaco base total en los 3 d (600 mg inicialmente, 600 mg el día 2 y 300 mg el día 3), siempre después de las comidas, o combinaciones terapéuticas con derivados de artemisinina (ACT) en las mismas dosis descritas más adelante para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* resistente a la cloroquina.

Para prevenir recaídas de malaria por *P. vivax* y *P. ovale*, conjuntamente con el tratamiento estándar con cloroquina o ACT, deberá administrarse fosfato de primaquina 0,25 mg fármaco base/kg/vo en 1 dosis diaria por 14 d (dosis total de 3,5 mg/kg). Adultos con peso promedio de 60 kg, 15 mg fármaco base/vo en 1 dosis diaria por 14 d, excepto mujeres embarazadas, niños < 6 meses de edad, mujeres que amamantan o personas con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). Si se sospecha deficiencia de G6PD, la primaquina puede usarse en dosis de 0,75 mg/kg/vo fármaco base una vez a la semana por 8 semanas, con supervisión médica cercana, dado el riesgo potencial de efectos adversos hematológicos inducidos por la primaquina.

Otras opciones: en caso de resistencia de *P. vivax* a cloroquina, administrar tratamiento combinado con derivados de artemisinina (ACT que contenga piperaquina, mefloquina o lumefantrina), en las mismas dosis descritas para el tratamiento de la malaria no complicada por *P. falciparum* resistente a la cloroquina **+** primaquina en las mismas dosis y con las mismas contraindicaciones descritas anteriormente.

Embarazadas con malaria por *P. vivax*

Primera opción: cloroquina 25 mg/kg/vo fármaco base en 3 d en las mismas dosis ya descritas **o** tratamiento combinado con derivados de artemisinina (ACT que contenga piperaquina, mefloquina **o** lumefantrina) en las mismas dosis descritas más adelante para el tratamiento de la malaria por *P. falciparum* resistente a la cloroquina.

Otras opciones: en caso de resistencia de *P. vivax* a cloroquina, administrar tratamiento combinado con derivados de artemisina, según se describe en párrafos anteriores.

[8] No hay estudios que concluyan que la resistencia de *P. vivax* a la cloroquina en las Américas sea de una magnitud tal que justifique que no se use ese medicamento como primera línea de tratamiento.

El uso de primaquina (para la prevención de recaídas) está contraindicado durante el embarazo y para las mujeres que están amamantando. En esos casos, puede considerarse la profilaxis semanal con cloroquina para evitar las recaídas. Después del parto y la lactancia, puede darse primaquina para lograr la cura radical.

Casos procedentes de lugares donde *P. falciparum* es resistente a cloroquina
Primera opción: combinaciones terapéuticas con derivados de artemisinina recomendadas por la OMS. En las Américas, las combinaciones evaluadas por los países y en uso actualmente son arteméter **+** lumefantrina y artesunato **+** mefloquina. Combinación de arteméter 20 mg **+** lumefantrina 120 mg/vo a las 0, 8, 24, 36, 48 y 60 horas. Niños, 5 a 14 kgp, 1 tableta; 15 a 24 kgp, 2 tabletas; 25 a 34 kgp, 3 tabletas; > 34 kgp, 4 tabletas; adultos, 4 tabletas a las 0 h, 8, 24, 36, 48 y 60 horas **o** artesunato, niños y adultos, 4 mg/kg/vo/d por 3 d **+** mefloquina[9] 8,3 mg/kg/vo/d por 3 d **o** dihidroartemisinina **+** piperaquina, disponibles en combinación fija en tabletas de 40 mg de dihidroartemisinina y 320 mg de piperaquina. Dosis terapéutica de dihidroartemisinina 4 mg/kg/d y piperaquina 18 mg/kg/d una vez/d por 3 d. Niños con peso < 25 kg, 2,5 mg/kg/d de dihidroartemisinina y 20 mg/kg/d de piperaquina por 3 d. Por su efecto gametocida, una dosis única de primaquina de 0,25 mg/kg/vo debe ser parte de cualquiera de los tratamientos descritos anteriormente (excepto para mujeres embarazadas, niños < 6 meses de edad y mujeres que amamantan a niños < 6 meses de edad).[10]
Otras opciones: sulfato de quinina 10 mg (sal)/kg c/8 h por 7 d **+** doxiciclina (solo adultos y niños mayores de 8 años de edad) 3,5 mg/kg una vez al día por 7 d **o** tetraciclina (solo adultos y niños > 8 años de edad), niños, 6,25 mg/kg/vo c/6 h por 7 d; adultos, 250 mg/vo c/6 h por 7 d **o** sulfato de quinina (mismas dosis) **+** clindamicina, niños y adultos, 10 mg/kg/vo c/12 h por 7 d.

Embarazadas con malaria por *P. falciparum*
Tratamiento combinado basado en la artemisina usado en el país. Por ejemplo, arteméter 20 mg **+** lumefantrina 120 mg **o** artesunato **+** mefloquina **o** dihidroartemisinina **+** piperaquina, todas las combinaciones en dosis y duración iguales al tratamiento para caso de adulto no complicado de eficacia reconocida en el país o región; **o** quinina **+** clindamicina por 7 d. Las mujeres que están amamantando deben recibir tratamiento estandarizado (incluido ACT), con la excepción de primaquina (lactante < 6 meses de edad).[11]

[9] Para reducir los vómitos agudos y optimizar la absorción, la OMS recomienda que la dosis total de mefloquina se fraccione, preferiblemente, en tres dosis.

[10] En territorios endémicos de las Américas, donde la prevalencia de G6PD es baja, se usa una dosis única de 0,75 mg/kg/vo.

[11] Es ideal contar con el perfil de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa del lactante antes de prescribir primaquina a la madre.

Tratamiento de urgencia de niños y adultos con malaria grave o complicada o incapaces de recibir tratamiento oral

Primera opción: artesunato 2,4 mg/kg/iv o im al ingresar (t = 0) (3 mg/kg para niños con peso < 20 kg) y repetir 12 y 24 h después, seguido de 1 vez/d. Tras el tratamiento parenteral inicial, una vez que el paciente tolera el tratamiento oral, es esencial continuar y completar el tratamiento con tres días de ACT o con la primera línea indicada en el país, según la especie o especies detectadas.

Otras opciones: si no se dispone de artesunato parenteral, administrar arteméter 3,2 mg/kg/im al ingresar, seguidos de 1,6 mg/kg/im d **o** quinina, adultos, 20 mg dihidroclorhidrato de quinina (sal) kg/iv, diluida en 500 cc de solución salina, glucosa o plasma y administrada en 3 a 4 h (no más de 5 mg sal/kg/h). Repetir 10 mg/kg c/8 h **o** gluconato de quinidina, niños y adultos, 10 mg (sal)/kg/iv durante 1 a 2 h, seguidos de 0,02 mg (sal)/kg/min en infusión continua por al menos 24 h **+** uno de los siguientes: clindamicina **o** doxiciclina en las dosis señaladas en la sección siguiente. Una vez que el paciente pueda tolerar la vía oral, debe continuarse el tratamiento antipalúdico completo (ante riesgo de resistencia, preferir ACT por 3 d **o** quinina **+** doxiciclina **o** quinina **+** clindamicina, como se indica en la sección siguiente).

Profilaxis de malaria

Seguir las recomendaciones internacionales para la profilaxis de viajeros según la situación específica de cada país publicadas por la OMS.[12] El tipo de prevención recomendado para cada país se decide en función del riesgo de contraer malaria, las especies de parásitos prevalentes en la zona y el grado de resistencia a los medicamentos notificado por el país y su extensión.

Clasificación del riesgo de contraer malaria

- Tipo A — Riesgo de transmisión muy limitado; solo prevención de las picaduras de mosquito.
- Tipo B — Solo riesgo de malaria por *P. vivax*: prevención de las picaduras de mosquito y quimioprofilaxis con cloroquina **o** doxiciclina **o** atovacuona/proguanil **o** mefloquina.
- Tipo C — Riesgo de malaria por *P. falciparum* con resistencia notificada a cloroquina y sulfadoxina/pirimetamina: prevención de las picaduras de mosquito y quimioprofilaxis con atovacuona/proguanil **o** doxiciclina **o** mefloquina (seleccionar en función de las contraindicaciones y los efectos secundarios notificados).

[12] Organización Mundial de la Salud. Vaccination requirements and recommendations for international travellers; and malaria situation per country - 2021 edition. Ginebra: OMS; 2021. Disponible en: https://www.who.int/publications/m/item/vaccination-requirements-and-recommendations-for-international-travellers-and-malaria-situation-per-country-2021-edition.

- Tipo D – Riesgo de malaria por *P. falciparum* con multirresistencia notificada: prevención de las picaduras de mosquito y quimioprofilaxis con atovacuona/proguanil, doxiciclina **o** mefloquina (seleccionar en función de la pauta de farmacorresistencia, las contraindicaciones y los efectos secundarios notificados). (En determinadas zonas con paludismo multirresistente, ya no se recomienda la quimioprofilaxis con mefloquina. Actualmente este es el caso de Camboya, la parte sudoriental de Myanmar y Tailandia.)

Medicamentos y dosis

- Cloroquina 5 mg base/kg/vo una vez por semana (300 mg fármaco base **o** 500 mg fosfato de cloroquina para el adulto promedio) **o** 10 mg base/kg/vo por semana divididos en 6 dosis diarias (100 mg base/d para un adulto promedio, con un día libre por semana). Administrar después de comer. Iniciar 1 semana antes de llegar a la zona de riesgo y continuar el tratamiento por 4 semanas después de salir de la zona endémica (si se usa la dosis diaria, comenzar un día antes del viaje).
- Mefloquina 5 mg/kg/vo por semana (para un adulto promedio, una tableta de 250 mg/semana); iniciar 2 semanas antes de llegar a la zona de riesgo (por lo menos 1 semana antes) y continuar por 4 semanas tras salir de ella. No se recomienda para niños con peso < 5 kg.
- Atovacuona/proguanil: adultos, 250/100 mg/vo/d; niños, peso de 11 a 20 kg, 62,5/25 mg/vo/d (1 tableta pediátrica/d); peso de 21 a 30 kg, 125/50 mg/vo/d (2 tabletas pediátricas/d); peso de 31 a 40 kg, 187,5/75 mg/d (3 tabletas pediátricas/d); peso > 40 kg, 250/100 mg/d (1 tableta de adulto/d). Iniciar 1 o 2 días antes de viajar a la zona y continuar por 7 días después de salir de la zona endémica. No se recomienda para niños con peso < 11 kg ni para mujeres embarazadas o que estén amamantando a niños con peso corporal < 5 kg.
- Doxicilina, 1,5 mg sal/kg/d, adultos, 100 mg/vo en 1 dosis diaria 2 d antes de viajar y hasta cuatro semanas luego de finalizado el viaje. Contraindicado para < 8 años de edad.

Toxoplasmosis

Toxoplasma gondii

Toxoplasmosis aguda en embarazadas

Espiramicina 1 g/vo (equivalente a 3 millones de unidades) c/8 h, hasta el parto. Con confirmación por PCR en líquido amniótico (después de la 16.ª semana de embarazo) o en presencia de lesiones ecográficas, pirimetamina 1 tableta de 50 mg una vez/d **+** sulfadiazina[13] tres tabletas de 500 mg dos veces/d **+** ácido folínico 15 mg/d. Si no se dispone de sulfadiazina, tabletas

[13] La sulfadiazina en preparación magistral no tiene estabilidad en solución; debe disolverse al momento de administrarla.

de pirimetamina + sulfadoxina en combinación fija de 500 mg de sulfadoxina y 25 mg de pirimetamina: tres tabletas c/8 d + ácido folínico 15 mg/d. Ambos esquemas deben darse sin interrupción hasta el final del embarazo.

Infección congénita, neonatos sintomáticos o sin síntomas, con infección confirmada o confirmada por PCR positiva en líquido amniótico.

Formas graves (hidrocefalia o más de tres calcificaciones cerebrales o coriorretinitis macular), pirimetamina 1 mg/kg/d por 6 meses, seguidos de 0,5 mg/kg/d por 6 meses + sulfadiazina[14] 100 mg/kg/d divididos en 2 dosis diarias por 1 año + ácido folínico 10 mg 3 veces por semana por 1 año.

Formas asintomáticas o leves

Primera opción: pirimetamina 2 mg/kg/vo el primer día, seguidos de 1 mg/kg/vo/d (no más de 15 mg/d) + sulfadiazina 100 mg/kg/vo/d fraccionados en dos dosis, ambos hasta completar 1 año de tratamiento + ácido folínico 7,5 mg/d.

Otras opciones: si no se dispone de sulfadiazina,[14] pirimetamina/sulfadoxina 25/500 mg. Dosis de carga de 50 mg/kg según sulfadoxina el primer día, seguidos de 25 mg/kg en dosis única semanal, hasta 1 año de edad + ácido folínico 7,5 mg/d. En caso de anemia o neutropenia, suspender medicamentos y reanudar cuando se normalicen los niveles. En caso de alergia (erupción cutánea), suspender el tratamiento. Durante la suspensión, se puede administrar azitromicina, 10 mg/kg/d.

Coriorretinitis

Primera opción: adultos (> 50 kgp), tratamiento inicial casos no complicados, pirimetamina 100 mg el primer día, seguidos de pirimetamina 50 mg/d + sulfadiazina[14] 1 g (tabletas de 500 mg) dos veces/d, por seis semanas + ácido folínico 25 mg/d durante todo el tratamiento (folinato de calcio o factor citrovorum). Al tercer día de iniciado el tratamiento, agregar prednisolona oral 1 mg/kg/d; disminuir gradualmente por 2 semanas.

Otras opciones: trimetoprima/sulfametoxazol 160/800 mg c/12 h por 6 semanas + prednisolona 1 mg/kg/vo/d a partir del tercer día; disminuir gradualmente por 2 semanas **o** esquema cuádruple (el de la primera opción) + clindamicina 300 mg cuatro veces/d); en caso de uveítis anterior activa, agregar tropicamida y prednisona tópicas.

En caso de alergia a sulfas, azitromicina 500 mg/d por 5 semanas + prednisolona 1 mg/kg/vo/d; disminuir cada semana a la mitad de la dosis, por 4 a 5 semanas. Si no hay respuesta al tratamiento, remitir a especialista en retina. El uso de esteroides subconjuntivales o de esteroides sistémicos sin antibiótico está contraindicado en casos de retinocoroiditis por *Toxoplasma.*

Pacientes con inmunosupresión — véase también el capítulo 15, sección 15.2.

[14] La sulfadiazina en preparación magistral no tiene estabilidad en solución; debe disolverse al momento de administrarla.

Tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas)

Trypanosoma cruzi

Casos agudos

Primera opción: benznidazol, pacientes ≤ 40 kgp: 7,5-10 mg/kg/vo/d; pacientes > 40 kgp, 5-7 mg/kg/vo/d. En ambos casos fraccionados en 2 a 3 dosis diarias por 60 d.

Otras opciones: nifurtimox, pacientes ≤ 40 kgp, 10-15 mg/kg/vo/d; pacientes de > 40 kgp, 8-10 mg/kg/vo/d. En ambos casos fraccionados en 2 a 3 dosis diarias por 60 d.

Casos congénitos

Primera opción: benznidazol 10 mg/kg/vo/d fraccionados en 2 a 3 dosis diarias (c/12 u 8 h) por 60 d.

Otras opciones: nifurtimox 10-15 mg/kg/vo/d; pacientes de > 4 kgp, 8-10 mg/kg/vo/d. En ambos casos, fraccionados en 2 a 3 dosis diarias (c/12 u 8 h) por 60 d.

Infección crónica reciente, infección en niños con diagnóstico confirmado e infección en mujeres en edad reproductiva no embarazadas (como profilaxis de futuras transmisiones transplacentarias)

Primera opción: benznidazol, pacientes ≤ 40 kgp, 7,5 mg/kg/vo/d. Pacientes > 40 kgp, 5 mg/kg/vo/d. En ambos casos fraccionados en 2 a 3 dosis diarias por 60 d. Toda infección crónica reciente (niños ≤ 12 años de edad) y toda infección crónica de diagnóstico tardío requiere una evaluación general completa del paciente e indicación formal del médico tratante.

Otras opciones: nifurtimox, pacientes ≤ 40 kgp, 10-15 mg/kg/vo/d; pacientes de > 40 kg, 8-10 mg/kg/vo/d. En ambos casos fraccionados en 2 a 3 dosis diarias por 60 d.

13.3 Helmintiasis

Ascariasis

Ascaris lumbricoides e infecciones mixtas con uncinarias

Primera opción: albendazol, niños de 12 a 23 meses de edad, 200 mg/vo, dosis única; niños > 24 meses de edad y adultos, 400 mg/vo, dosis única **o** mebendazol, niños y adultos, 500 mg/vo, dosis única.

Otras opciones: ivermectina, niños de ≥ 15 kgp y adultos, 200 µg/kg/vo, dosis única **o** pamoato de pirantel, niños > 2 años de edad y adultos, 10 mg/kg/vo, dosis única (máximo 1 g) **o** levamisol, niños, 80 mg/vo, dosis única; adultos, 150 mg/vo, dosis única **o** nitazoxanida, 500 mg/vo c/12 h por 3 d o 7,5mg/kg/vo c/12 horas por 3 d.

Enterobiasis

Enterobius vermicularis

Primera opción: pamoato de pirantel, niños y adultos, 10 mg/kg/vo (no más de 1 g); repetir en 2 semanas **o** mebendazol, niños < 10 años de edad: 100 mg/vo, dosis única; niños > 2 años de edad y adultos: 200 mg/vo, dosis única. Repetir en 2 semanas.

Otras opciones: albendazol, niños de 1 a 2 años de edad, 200 mg/vo, dosis única; niños > 2 años de edad y adultos, 400 mg/vo, dosis única; repetir en 2 semanas. Tratar simultáneamente a todos los convivientes.

Equinococosis (quiste hidatídico)

Equinococcus granulosus, E. oligarthrus y *E. vogeli*

Primera opción: extirpación quirúrgica de los quistes. El tratamiento medicamentoso solo se justifica cuando los quistes son inoperables, múltiples, de difícil acceso o hialinos pequeños.

Otras opciones: albendazol 10-15 mg/kg/d fraccionados en dos dosis; ingerir con alimentos ricos en grasas. Mebendazol, niños y adultos, 40-50 mg/kg/vo/d fraccionados en 3 tomas d (c/8 h) después de las comidas (ricas en grasa). Administrar de una a seis series del tratamiento, cada una por 30 d, con 2 semanas de descanso entre cada serie.

El tratamiento con albendazol **o** mebendazol no es eficaz en casos de quistes de más de 10 cm de diámetro, porque se diluye en el volumen líquido del quiste. Véanse las contraindicaciones de estos medicamentos en el capítulo 14.

Esquistosomiasis

Schistosoma mansoni

Primera opción: niños > 4 años de edad y adultos, praziquantel 40 mg/kg/vo/d, dosis única o fraccionada en 2 dosis (c/12 h) el mismo día.

Estrongiloidiasis

Strongyloides stercoralis

Enfermedad intestinal diseminada

Primera opción: ivermectina, niños de ≥ 15 kgp y adultos, 200 µg/kg/vo c/24 h por 2 d; repetir a los 15 días 1 dosis. En caso de síndrome de hiperinfestación o pacientes con sida, prolongar hasta 7 a 12 d tras la desaparición del parásito.

Otras opciones: albendazol 400 mg/vo c/12 h por 7 d **o** tiabendazol, niños y adultos, 50 mg/kg/vo/d, fraccionados en dos dosis (c/12 h), máximo 3 g/d, por 2 d.

Fascioliasis

Fasciola hepatica

Primera opción: niños > 6 años de edad y adultos, triclabendazol 10 mg/kg/vo, dosis única. Ante fracaso del tratamiento, se puede aumentar la dosis a 20 mg/kg fraccionados en 2 dosis administradas con un intervalo de 12 a 24 h.

Filariasis linfática

Wuchereria bancrofti

Dietilcarbamacina (DEC) 6 mg/kg, dosis única.

Himenolepiasis

Hymenolepis nana

Primera opción: praziquantel, niños > 4 años de edad y adultos, 10-25 mg/kg/vo, dosis única.
Otras opciones: niclosamida, niños > 6 años de edad y adultos, 2 g/vo, dosis única el primer d y luego 1 g/vo/d. Niños de 2 a 6 años de edad, 1 g/vo/d el primer día seguido de 500 mg/vo/d. Niños < 2 años de edad, 500 mg/vo/d el primer dia seguidos de 250 mg/vo/d por 6 d.

Larva migrans cutánea

Ancylostoma caninum y *A. braziliense*

Primera opción: ivermectina, niños y adultos, 200 µg/kg/vo c/24 h por 1 a 2 d.
Otras opciones: albendazol, niños y adultos, 400 mg/kg/vo/d por 3 a 5 d.

Larva migrans visceral

Toxocara cati y *T. canis*

El tratamiento antiparasitario está reservado para las formas graves. Considerar tratamiento sintomático para las formas leves o moderadas.
Primera opción: niños, albendazol 400 mg/vo c/12 h por 5 a 20 d; adultos, albendazol 800 mg/vo c/12 h por 5 a 20 d.
Otras opciones: dietilcarbamazina, niños y adultos: iniciar con 1 mg/kg/vo/d fraccionado en 2 dosis (c/12 h) y aumentar hasta 6 mg/kg/d fraccionados en 3 dosis (c/8 h) por 21 d.
Cuando la larva invade el ojo, causa un tumor eosinófilo intraocular que puede llevar a ceguera. Si el paciente sufre lesiones oculares, se recomienda combinar el tratamiento indicado con prednisolona tópica o sistémica.

Oncocercosis (ceguera de los ríos)

Onchocerca volvulus

Primera opción: ivermectina 150 µg/kg, dosis única administrada c/6 meses durante 10 a 12 años o mientras haya infección cutánea u ocular.
Otras opciones: doxiciclina 200 mg/vo/d por 6 semanas.

Teniasis

Taenia solium, T. saginata

Teniasis intestinales
Primera opción: niclosamida, niños < 10 kgp, 0,5 g/kg/vo, dosis única; niños de 10 a 35 kg, 1 g/vo, dosis única; adultos, 2 g/vo, dosis única.

Teniasis (cont.)

Otras opciones: praziquantel niños y adultos, 5-10 mg/kg/vo, dosis única **o** nitazoxanida 500 mg/vo c/12 h por 3 d **o** albendazol 400 mg por 3 d.

Embarazadas: praziquantel 5-10 mg/kg/vo, dosis única, **o** niclosamida, 2 g/vo, dosis única.

Se aconseja la administración de un laxante salino suave 1 o 2 h después de haber ingerido el fármaco correspondiente, para evitar que el parásito se desintegre y facilitar la identificación específica, a la vez que se previene la cisticercosis.

Neurocisticercosis (larva de *Taenia solium*)

La neurocisticercosis asintomática no requiere tratamiento.

Cuando se requiere tratamiento, este se ha de administrar en régimen hospitalario y puede requerir aspiración o intervención quirúrgica. Antes de iniciar el tratamiento, debe realizarse un estudio de imagen cerebral (tomografía computarizada o resonancia magnética o ambas)[15] para evaluar la localización, el número y el estadio degenerativo de los parásitos, así como la intensidad de la reacción inflamatoria. Administrar antihelmínticos en caso de quistes vesiculares (viables) y coloidales (degenerativos), excepto en presencia de parásitos calcificados (muertos).

Primera opción: albendazol, niños, 15 mg/kg/vo/d fraccionados en dos dosis (c/12 h) por 10 a 14 d; adultos, 15 mg/kg/vo/d fraccionados en dos dosis (c/12 h) por 30 d; dosis diaria máxima, 400 mg/vo c/12 h. Puede repetirse el tratamiento.

Otras opciones: praziquantel, niños y adultos, 50 mg/kg/vo/d fraccionados en 2 o 3 dosis/d (c/ 12 u 8 h) por 2 semanas. Asociar a tratamiento con corticoides (dexametasona **o** prednisolona) 2 a 3 días antes de iniciar el tratamiento antihelmíntico y continuarlo durante el tratamiento; debe reducirse más o menos rápidamente en función de la intensidad de la reacción inflamatoria.

Tricuriasis

Trichuris trichiura

Primera opción: niños > 2 años de edad y adultos, mebendazol 100 mg/vo c/12 h por 3 d o 500 mg, dosis única, **o** albendazol 400 mg/vo, dosis única por 3 d.

Otras opciones: ivermectina 12 mg, dosis única.

Debe evitarse la administración de albendazol y mebendazol a mujeres embarazadas.

[15] Tiene por objeto evaluar la localización, el número y el estadio degenerativo de los parásitos, así como la intensidad de la reacción inflamatoria.

Triquinosis

Trichinella spiralis

Primera opción: niños y adultos, albendazol 400 mg/vo 2 veces/d por 8 a 10 d **o** mebendazol, 200-400 mg/vo por 3 d, seguidos de 400-500 mg 3 veces/d por 10 d.

Uncinariasis

Necator americanus, Ancylostoma duodenale

Primera opción: niños > 4 años de edad y adultos, mebendazol 100 mg/vo c/12 h por 3 d o 500 mg en dosis única **o** albendazol 400 mg/vo en dosis única **o** pamoato de pirantel; niños > 2 años de edad y adultos, 10 mg/kg/vo, dosis única (máximo 1 g) por 3 d.

13.4 Otras parasitosis

Escabiosis

Primera opción: permetrina tópica al 5%, niños de > 2 meses de edad y adultos, aplicar desde el cuello hasta los pies y dejar actuar de 8 a 14 h. Si las manos se lavan dentro de las 8 horas de la aplicación, volver a aplicar. Luego, baño para retirar todo el excedente. Puede repetirse 1 semana después.
Otras opciones: ivermectina 200 µg/kg/vo, dosis única. Puede repetirse en una semana o en 14 d.

Pediculosis y ftiriasis

Pediculus capitis, P. humanus, Pthirus pubis

Primera opción: niños y adultos, permetrina tópica 1%; aplicar en el pelo seco y dejar actuar por 10 min. Luego, baño para retirar todo el excedente; puede repetirse al día siguiente y 1 semana después **o** malatión 0,5% aplicado al pelo seco por 8 a 14 h seguido de un baño. Repetir a los 7 d.
Otras opciones: ivermectina 200 µg/kg/vo, dosis única. Puede repetirse a la semana o en 14 d.

Bibliografía

Consúltese al final del capítulo 14.

14. CONTRAINDICACIONES, EFECTOS ADVERSOS E INTERACCIONES DE LOS MEDICAMENTOS ANTIPARASITARIOS

Albendazol

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida, embarazo. No usar en el primer trimestre de embarazo para tratar infecciones por nematodos ni durante todo el embarazo en casos de cisticercosis o equinococosis.

Efectos adversos: cefalea, vértigo, trastornos gastrointestinales transitorios, eritema cutáneo, aumento transitorio y reversible de las enzimas hepáticas, leucopenia y alopecia. Las reacciones adversas son mínimas y transitorias y los eventos adversos graves son extremadamente raros. Las reacciones mínimas después del tratamiento pueden ocurrir principalmente en personas con intensidad de infestación grave, que generalmente resulta de la respuesta del cuerpo a la destrucción de las lombrices.

Interacción con:[1]

- Dietilcarbamacina e ivermectina: se pueden usar de forma segura para el tratamiento de filariasis linfática.
- Praziquantel: se puede administrar de forma segura para esquistosomiasis y geohelmintiasis; aumenta la concentración del metabolito activo de albendazol.

Anfotericina B, desoxicolato

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida, lesión renal, lesión hepática.

Efectos adversos: inmediatamente después de la administración o en los días siguientes, escalofríos, fiebre, vómitos, anafilaxia, dolor muscular o articular, cefalea, anorexia, bradicardia, mareos e hipotensión. Lesión renal, que se manifiesta por aumento de creatinina en el suero y puede ser parcialmente reversible; anemia normocrómica, trombocitopenia y leucopenia.

Anfotericina B liposomal

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida.

Efectos adversos: similar a la anfotericina B desoxicolato, pero de menor intensidad.

Interacción con:

- Aminoglucósidos, capreomicina, cisplatino: aumenta la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos, la capreomicina y el cisplatino.
- Corticoides: aumenta la hipopotasemia.

[1] Diversos estudios han mostrado que es seguro combinar medicamentos para el tratamiento de infecciones por helmintos.

Antimoniato de meglumina

Contraindicaciones: embarazo. Hipersensibilidad conocida, lesión hepática, cardíaca o renal. Cautela en caso de pacientes con enfermedades cardíacas, en especial aquellos con defectos de la conducción, ya que puede causar arritmia.
Efectos adversos: alteraciones, a menudo reversibles y dependientes de la dosis, del ECG (inversión de la onda T y prolongación del intervalo QT) y de la función hepática (aumenta las enzimas hepáticas) o renal. Puede producir cefalea, malestar general, disnea, exantema, edema facial, dolores musculares y dolor abdominal.
Interacción con:

- Otros medicamentos que puedan producir toxicidad cardíaca, hepática, pancreática y renal. Evitar el uso concomitante.

Arteméter

Efectos adversos: fiebre; en dosis altas, toxicidad cardíaca. Prolongación del intervalo QT. Náuseas y vómitos.

Artesunato

Efectos adversos: fiebre. Puede ser cardiotóxico en dosis altas.

Atovacuona

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida. Cautela en caso de paciente mayor de 65 años de edad.
Efectos adversos: eritema, cefalea, náuseas, vómitos y diarrea.
Interacción con:

- AZT: aumenta los niveles de AZT.
- Alimentos: aumentan la absorción de atovacuona.
- Metroclopramida, rifampina, rifabutina y tetraciclina: disminuyen los niveles de atovacuona.
- Trimetoprima/sulfametoxazol: disminuyen los niveles de trimetoprima/sulfametoxazol.

Benznidazol

Contraindicaciones: embarazo, insuficiencia renal o hepática.
Efectos adversos: reacción penfigoide y neuropatía periférica. Náuseas, vómitos y desorientación.
Interacción con:

- Alcohol: puede aumentar los efectos del alcohol.
- Anticoagulantes: puede interferir con la acción de los anticoagulantes.

Bitionol

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida, lesión hepática.
Efectos adversos: trastornos gastrointestinales, fotosensibilidad, reacción cutánea y urticaria.

Clindamicina – Véase el capítulo 9.

Cloroquina

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida, antecedentes de epilepsia.

Efectos adversos: vómitos, otros trastornos gastrointestinales, prurito y cefalea transitoria. En individuos susceptibles, puede causar porfiria aguda y psoriasis. Cuando se usa por períodos largos y en dosis altas, causa disminución visual por depositarse en la retina. Puede empeorar la psoriasis.

Interacción con:

- Vacunación antirrábica: puede afectar la respuesta a la vacuna antirrábica.
- Cimetidina: disminuye el metabolismo de la cloroquina.
- Proguanil: puede aumentar la frecuencia de úlceras bucales.
- Fenotiazina y digoxina: aumenta los niveles de la fenotiazina y los efectos de la digoxina.
- Dapsona: aumenta el riesgo de anemia hemolítica.
- Tamoxifeno: disminuye el metabolismo de tamoxifeno.

Dietilcarbamacina, citrato

Contraindicaciones: insuficiencia renal, enfermedades cardíacas y otras enfermedades agudas graves; debe retrasarse el tratamiento hasta que el paciente se recupere. En caso de insuficiencia renal moderada o grave, reducir la dosis, pues la vida media plasmática del medicamento se prolonga y su excreción urinaria se reduce.

Efectos adversos: dolor de cabeza, mareos, somnolencia, náuseas y vómitos; reacciones inmunitarias (por ejemplo, fiebre, cefalea, dolor articular, mareo, anorexia y otras) a las pocas horas de la primera dosis, que remiten al quinto día de tratamiento. No se han descrito reacciones adversas graves.

Dihidroartemisina

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida.

Dehidroemetina

Efectos adversos: dolor en el sitio de la inyección intramuscular. Debilidad o dolor muscular y disnea. Hipotensión, dolor precordial, taquicardia y arritmias detectables en el ECG.

Interacción con:

- Fármacos que favorecen las arritmias: se potencian los efectos de toxicidad cardíaca.

Diloxanida, furoato

Contraindicaciones: primer trimestre de embarazo.

Efectos adversos: flatulencia, prurito, urticaria.

Doxiciclina

Contraindicaciones: en casos de oncocercosis, contraindicado para niños ≤ 12 años de edad y mujeres embarazadas.

Efectos adversos: diarrea, vaginitis por *Candida*, fotosensibilidad.

Espiramicina

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida a macrólidos.

Efectos adversos: lesión hepática o del epitelio intestinal, eritema, prolongación del intervalo QT.

Estibogluconato de sodio

Contraindicaciones: embarazo, hipersensibilidad conocida, lesión hepática, cardíaca o renal. Administrar con cautela a pacientes con enfermedades cardíacas, en especial aquellos con defectos de la conducción, ya que puede causar arritmias.

Efectos adversos: similar al antimoniato de meglumina.

Halofantrina

Efectos adversos: puede prolongar el intervalo QT y producir arritmias ventriculares, dolor abdominal, prurito, diarrea, exantema en la piel y un aumento reversible de las enzimas hepáticas.

Interacción con:

- Fármacos que prolongan el intervalo QT: posible interacción.

Iodoquinol

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida al yodo y a 8-hidroxiquinolinas.

Ivermectina

Contraindicaciones: edad < 5 años o peso corporal < 15 kg o estatura ≤ 90 cm. Personas gravemente enfermas.

Efectos adversos: fiebre, prurito, cefalea, mareo, náuseas, vómitos, diarrea, dolor articular y óseo, erupción cutánea, hipotensión, linfadenopatía.

Ketoconazol

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida, insuficiencia hepática.

Efectos adversos: incremento de alanina aminotransferasa, alcalino transferasa y aspartato aminotransferasa.

Interacción con:

- Medicamentos que reducen la secreción gástrica: evitar uso concomitante.
- Rifampicina: reduce los niveles sanguíneos: evitar uso concomitante.

Levamizol

Contraindicaciones: edad < 1 año.

Lumefantrina

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida.

Mebendazol

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida, embarazo, edad < 2 años.

Efectos adversos: trastornos abdominales transitorios y cefalea. Las reacciones adversas son mínimas y transitorias y los eventos adversos graves, muy raros. Puede haber reacciones mínimas después del tratamiento, principalmente en personas con infestación grave; estas suelen ser la respuesta a la destrucción de las lombrices.

Interacción con:

- Carbamazepina, fenobarbital y fenitoína:[2] disminuyen la concentración plasmática del mebendazol.

Mefloquina

Contraindicaciones: embarazo. Hipersensibilidad a la mefloquina o compuestos relacionados (quinina y quinidina). No debe usarse como tratamiento de seguimiento después de malaria cerebral ni para profilaxis en personas con depresión activa o historia reciente de depresión, trastornos de ansiedad generalizada, psicosis, esquizofrenia u otros trastornos psiquiátricos mayores, epilepsia o historia de convulsiones. Uso de fármacos que bloquean los receptores y bloqueadores del canal del calcio (la mefloquina de por sí puede causar bradicardia sinusal asintomática). Actividades que requieren coordinación espacial fina (por ejemplo, pilotaje de avión) o manejo de equipo pesado.

Efectos adversos: náuseas, vómitos, mareos, vértigo, pérdida del equilibrio, dolor abdominal, pérdida del apetito, epilepsia. Puede exacerbar trastornos psiquiátricos previos: alucinaciones, convulsiones y psicosis, así como arritmias. Reacciones de hipersensibilidad. Teratogénico.

Interacción con:

- Bloqueadores del canal del calcio: la mefloquina potencia la acción de los bloqueadores del canal del calcio, betabloqueadores y digitálicos (riesgo de bradicardia y paro cardíaco).
- Primaquina: puede aumentar los niveles de mefloquina.
- Cloroquina: aumenta el riesgo de convulsiones.
- Vacunas antirrábica y antitífica oral: puede disminuir la respuesta a esas vacunas.
- Quinina y quinidina: potencian el riesgo de cardiotoxicidad (riesgo de paro cardíaco); no administrar mefloquina hasta 12 h después de la última dosis de quinina y quinidina. Prolonga el intervalo QT.

[2] Diversos estudios han mostrado que es seguro combinar algunos medicamentos para el tratamiento de infecciones por helmintos; por ejemplo, mebendazol y praziquantel han sido ampliamente administrados en muchos países de forma inocua.

Metronidazol – Véase el capítulo 9.

Miltefosina

Efectos adversos: teratogénico; su administración a mujeres en edad fértil debe acompañarse de contracepción apropiada durante el tratamiento y hasta 3 meses después de haberlo terminado. Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, vómitos, diarrea y pérdida de apetito. También puede causar alergias dérmicas y elevación de las concentraciones de transaminasas hepáticas.

Niclosamida

Efectos adversos: trastornos gastrointestinales transitorios y leves. Menos común, eritema.

Nifurtimox

Contraindicaciones: embarazo, insuficiencia renal o hepática.

Efectos adversos: inapetencia, náuseas, vómitos, pérdida de peso, trastornos del sueño y del comportamiento. Neuropatía periférica. Hemolisis en individuos con deficiencia de glugosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Nitazoxanida

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida, embarazo e insuficiencia hepática o renal.

Efectos adversos: cefalea y malestar general. Dolor abdominal, diarrea, vómitos, náuseas y flatulencia.

Interacción con:

- Anticoagulantes orales (warfarina): podría aumentar el efecto anticoagulante.

Oxamniquina

Contraindicaciones: embarazo, epilepsia, actividades que requieran manejar vehículos u operar equipo pesado.

Efectos adversos: cefalea, diarrea y vómitos. En ocasiones, mareo, somnolencia y cambios en el electrocardiograma. La orina se puede volver anaranjada. Con menos frecuencia, alucinaciones, urticaria, excitación y convulsiones epileptiformes, elevación de las enzimas hepáticas y eosinofilia.

Paromomicina

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida, insuficiencia renal, miastenia grave, oclusión intestinal, úlcera gástrica o intestinal.

Efectos adversos: si es absorbida debido a un problema intestinal concomitante, puede ser oto y nefrotóxica. Puede producir náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea.

Pentamidina, isetionato

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida, lesión hepática o renal grave.

Efectos adversos: problemas intestinales, confusión, alucinaciones, induración local y abscesos asépticos. Puede también producir arritmias, así como hipotensión aguda y síncope por inyección endovenosa rápida. Es nefrotóxica (reversible) y puede producir lesión pancreática productora de hipocalcemia y, posteriormente, insuficiencia insulínica, que puede producir diabetes insulinodependiente. Eritema, incluido síndrome de Stevens-Johnson. Más raramente, trombocitopenia, leucopenia y alteraciones de la función hepática.

Interacción con:

- Ácido valproico, alcohol: aumenta el riesgo de pancreatitis.
- Aminoglucósidos, anfotericina B, capreomicina, cisplatino, colistina, metoxifluorano, polimixina B y vancomicina, así como de otros medicamentos nefrotóxicos: aumenta la nefrotoxicidad.
- Foscarnet: puede generar hipocalcemia grave.

Piperaquina

Contraindicaciones: pacientes con prolongación congénita del intervalo QTc o con afecciones clínicas o en medicación que resulte en prolongación del intervalo QTc.

Piperazina

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida, lesión hepática o renal grave, epilepsia.

Interacción con:

- Pirantel: antagonista
- Clorpromazina: se potencia el riesgo de convulsiones.

Pirantel

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida.

Efectos adversos: trastornos abdominales transitorios, anorexia, mareos, letargo, insomnio, reacciones cutáneas y cefalea.

Interacción con:

Piperazina: antagonista.

Pirimetamina/sulfadoxina

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida a uno o ambos medicamentos, primer trimestre de embarazo, lesión renal o hepática grave; administrar solo cuando no haya otra opción de tratamiento.

Efectos adversos: anorexia, calambres abdominales, vómitos, ataxia, temblor, convulsiones, anemia megaloblástica, neumonía eosinofílica, hepatitis tóxica, anemia aplásica, granulocitopenia, agranulocitosis y púrpura trombocitopénica. Las reacciones de hipersensibilidad, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrosis epidérmica tóxica pueden ser graves.

Pirimetamina/sulfadoxina (cont.)

Interacción con:

- Antiácidos y caolín: reducen la absorción de la pirimetamina.
- Anticoagulantes orales, fenitoína, metotrexato y sulfanil urea: aumentan la toxicidad de la sulfadoxina.
- Clorpromazina: aumenta toxicidad de la clorpromazina.
- Dapsona: aumenta el riesgo de agranulocitosis.
- Lorazepam: aumenta el riesgo de hepatitis.
- Sulfonamidas, trimetoprima y metotrexato: actúan sinérgicamente para inhibir el metabolismo del ácido fólico.

Praziquantel

Contraindicaciones: precaución en casos de cisticercosis ocular y neurocisticercosis en zonas de cisticercosis endémica, porque el fármaco atraviesa la barrera hematoencefálica y con la muerte de los cisticercos situados en el cerebro o médula espinal puede inducir edema perilesional alrededor de los cisticercos y generar síntomas neurológicos.

Efectos adversos: cefalea, dolor abdominal, mareos, somnolencia, náuseas y vómitos. Raramente, fiebre, urticaria, convulsiones y rectorragia.

Interacción con:

- Albendazol: aumenta la concentración plasmática del metabolito activo del albendazol.
- Carbamazepina, cloroquina, dexametasona, fenitoína: reducen los niveles de praziquantel en el suero.
- Cimetidina, ketoconazol y miconazol: aumentan los niveles de praziquantel en el suero.

Primaquina

Contraindicaciones: edad < 6 meses, embarazo, toda enfermedad concomitante que predisponga a granulocitopenia, incluidos lupus eritematoso y artritis reumatoidea; en casos de deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, la dosis semanal será de 0,75 mg/kg por 8 semanas.

Efectos adversos: dolor abdominal o epigástrico y vómitos. En tratamientos de larga duración (hasta 50 semanas) puede causar metahemoglobinemia. Hemolisis en individuos con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Interacción con:

- Mepracina: aumenta la toxicidad de primaquina.

Quinidina (gluconato)

Efectos adversos: exacerbación de la psoriasis. La administración endovenosa puede producir hipotensión e hipoglicema por hiperinsulinemia (sobre todo en el embarazo). Prolonga el intervalo QT.

Quinina

Efectos adversos: cefalea, náuseas, vértigo, visión borrosa, menor capacidad auditiva y diarrea. En ocasiones, después de tres días de tratamiento, también se pueden producir reacciones idiosincráticas tales como prurito, urticaria, exantema eritematoso, hemorragia subcutánea o mucosa y edema palpebral o de membranas mucosas o pulmón.

Interacción con:

- Hidróxido de aluminio: disminuye la absorción de quinina.
- Astemizol, cisaprida y terfenidina: aumentan los niveles de estos medicamentos.
- Cimetidina y ritonavir: reducen la excreción de quinina.
- Digoxina: prolonga la vida media de la digoxina.
- Mefloquina: puede aumentar el mareo, prolongar el intervalo QT y disminuir la eficacia de la mefloquina.
- Warfarina: aumenta el efecto anticoagulante de la warfarina.

Quinina (gluconato)

Efectos adversos: arritmia, síndrome de angina de pecho.

Interacción con:

- Anticoagulantes, digoxina, bloqueadores del canal de calcio, otros medicamentos antiarrítmicos, bloqueadores neuromusculares, antidepresivos tricíclicos, aspirina y polimixina: aumenta la toxicidad de estos fármacos.

Quinina (sulfato)

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida. Intervalo QT prolongado. Miastenia grave, neuritis óptica.

Efectos adversos: quinismo (cefalea, mareo, sordera temporaria). Sensación de sonido sin estímulo. Arritmia, náuseas y vómitos.

Secnidazol

Contraindicaciones: embarazo, hipersensibilidad conocida.

Efectos adversos: gusto metálico o amargo, náuseas, anorexia, dolor abdominal, mareo.

Interacción con: véase metronidazol, capítulo 9.

Sulfadiazina

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida, discrasia sanguínea, insuficiencia hepática o renal.

Interacción con: digoxina, potencia el efecto de la digoxina.

Tiabendazol

Efectos adversos: trastornos gastrointestinales transitorios, mareos, cefalea, edema angioneurótico, más raramente, síndrome de Stevens-Johnson. Daño hepático.

Interacción con: teofilina: aumenta la toxicidad de la teofilina.

Tinidazol

Contraindicaciones: embarazo, hipersensibilidad conocida, discrasia sanguínea.
Interacción con: véase metronidazol, capítulo 9.

Triclabendazol

Contraindicaciones: personas muy enfermas, edad < 4 años; mujeres embarazadas y lactantes pueden recibir tratamiento con supervisión médica.
Efectos adversos: habitualmente, son moderados. Los más comunes son dolor abdominal o epigástrico, dolor y sudoración. Con menor frecuencia se presentan náuseas, vómitos, mareo, tos, fiebre, urticaria y prurito. El salpullido en la piel es poco común.

Trimetoprima/sulfametoxazol – Véase el capítulo 9.

Bibliografía – Capítulos 13 y 14

Connolly MP, Goodwin E, Schey C, Zummo J. Toxoplasmic encephalitis relapse rates with pyrimethamine-based therapy: systematic review and meta-analysis. Pathogens and Global Health. 2017;111(6):1-14.

Cortes JA, Gómez-Marín JE, Silva PI, Arévalo L, Arévalo Rodríguez, Álvarez MI, et al. Guía de atención integral para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto y puerperio: sección de toxoplasmosis. Infect. 2017;21(2). Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922017000200102.

Mandelbrot L, Kieffer F, Sitta R, Laurichesse-Delmas H, Winer N, Mesnard L, et al. Prenatal therapy with pyrimethamine + sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. Am J Obstet Gynecol. 2018;219(4):386.e1-386.e9. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29870736.

Peyron F, L'ollivier C, Mandelbrot L, Wallon M, Piarroux R, Kieffer F, et al. Maternal and congenital toxoplasmosis: Diagnosis and treatment recommendations of a French multidisciplinary working group. Pathogens. 2019;8(1). Disponible en: https://doi.org/10.3390/pathogens8010024.

Teil J, Dupont D, Charpiat B, et al. Treatment of congenital toxoplasmosis: safety of the sulfadoxine-pyrimethamine combination in children based on a method of causality assessment. Pediatr Infect Dis J. 2016;35(6):634-638. Disponible en: http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006454-201606000-00008.

Villard O, Cimon B, L'Ollivier C, et al. Serological diagnosis of Toxoplasma gondii infection: recommendations from the French National Reference Center for Toxoplasmosis. Diagn Microbiol Infect Dis. 2016; 84(1):22-33. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0732889315003302.

15. TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL VIH

15.1 Infección por VIH y sida

El tratamiento antirretroviral (TAR) administrado a personas con infección por VIH reduce la carga viral, restaura el sistema inmune y reduce el riesgo de infecciones oportunistas y la mortalidad. Si se inicia de manera temprana y se mantiene continuamente, la esperanza de vida de estas personas es similar a la de la población general. Cuanto más temprano se inicie el tratamiento, mayor será la posibilidad de normalizar el recuento de linfocitos CD4 y de mejorar la respuesta inmunitaria. Además, el tratamiento disminuye la inmunoactivación relacionada con el daño endotelial que facilita la manifestación de problemas cardiovasculares y otras enfermedades concomitantes. También reduce la transmisión del VIH al disminuir la carga viral y, consecuentemente, la infectividad individual. Las personas con carga viral indetectable no transmiten la infección, de ahí las campañas de comunicación basadas en I = I (indetectable igual a intransmisible) *(1)*.

Inicio del tratamiento antirretroviral

Al iniciar el tratamiento antirretroviral:

- Los pacientes deben ser evaluados mediante anamnesis y examen físico completo, con el fin de determinar si presentan infecciones activas. Por ejemplo, la presencia de tos, fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna obligan a investigar la posible presencia de tuberculosis activa. Asimismo, habrá que solicitar exámenes para determinar el estadio inmunitario del paciente (recuento de linfocitos CD4), con el fin de indicar profilaxis de infecciones oportunistas y de detectar otras infecciones (por ejemplo, hepatitis virales A, B y C, sífilis, toxoplasmosis y enfermedad de Chagas, en zonas endémicas). Las personas con menos de 200 CD4/mm^3 deben hacerse pruebas de detección de antígenos de criptococo en suero y pruebas de antígenos urinarios de histoplasmosis *(2)* y tuberculosis *(3)*.
- Habrá que indicar las vacunas necesarias: antineumococo, hepatitis A y B, según riesgo, y contra el virus del papiloma humano (VPH), según corresponda al sexo y la edad. Asimismo, se habrá de programar la vacuna anual contra el virus de la influenza e indicar la puesta al día de las vacunas del adulto que sean pertinentes. Las personas con VIH se consideran poblaciones prioritarias para la vacunación de SARS-CoV-2 y mpox (véase el cuadro 19.1 en el capítulo 19 de esta guía).
- Indicar profilaxis de tuberculosis a los pacientes con prueba de Mantoux (PPD) > 5 mm o con alta probabilidad de tener inmunidad disminuida

(anergia) (200 CD4/mm^3). Si el paciente no cuenta con una prueba de PPD, indicarla después de descartar tuberculosis activa (preguntarle si ha tenido tos, fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna). Pueden utilizarse los esquemas de 6 meses de isoniacida o el esquema acortado de 12 tomas (una toma semanal) de la combinación de rifapentina + isoniacida. Véase la sección 6.19, capítulo 6.

- Habrá que conocer los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular y neoplasias, y los antecedentes personales de afecciones concomitantes, uso de medicamentos, consumo de drogas, depresión o trastornos psicológicos, además del riesgo de exposición a infecciones de transmisión sexual y hepatitis C.
- Será necesario indicar estudios para prevenir neoplasias. A las mujeres, indicar examen ginecológico y prueba de Papanicolau o pruebas rápidas de biología molecular para detectar virus del papiloma humano, si se dispone de ellas. A los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, indicar examen rectal y anoscopia.
- A todos los individuos con menos de 200 CD4/mm^3, indicar la profilaxis correspondiente (sección 15.2).
- Se ofrecerá la prueba de VIH a todas las parejas sexuales recientes y habrá que evaluar si esas parejas requieren profilaxis pre o postexposición.

La OMS recomienda **el inicio rápido del TAR para todas las personas (adultos, adolescentes y niños) con infección por VIH, independientemente del estadio de su enfermedad y del recuento de CD4; el tratamiento deberá iniciarse el mismo día en las personas que se encuentren listas para comenzar o dentro de la primera semana a partir del diagnóstico, en el resto.** En el cuadro 15.1, a continuación, figura la clasificación de los medicamentos antirretrovirales, según su mecanismo de acción, y en el cuadro 15.2, se resumen las recomendaciones de la OMS sobre el inicio del tratamiento antirretroviral para las personas con infección por VIH publicadas en *Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection* en el 2021 *(1)*. En el cuadro 15.3, están las dosis diarias de los medicamentos antirretrovirales más usados para los adultos con infección por VIH. Las únicas situaciones en que se recomienda diferir el TAR por 4 a 6 semanas son la presencia de meningitis tuberculosa o de meningitis por criptococo. En general, para personas con VIH y tuberculosis, el tratamiento antirretroviral deberá iniciarse dentro de las dos semanas siguientes al inicio del tratamiento antituberculosis (véase el cuadro 15.2).

Para el inicio del tratamiento, la OMS recomienda el uso de regímenes basados en dolutegravir, que permite esquemas simplificados, menos tóxicos, más prácticos y en combinación de dosis fija.

Cuadro 15.1 Clasificación de los fármacos antirretrovirales según su mecanismo de acción

Inhibidores nucléosidos de la transcriptasa inversa	Inhibidores no nucléosidos de la transcriptasa inversa	Inhibidores de la proteasa	Inhibidores de la entrada/ fusión	Inhibidores de la integrasa	Potenciadores[a]
Abacavir (ABC)	Efavirenz (EFV)[b]	Atazanavir (ATV)	Enfuvirtida (T20)[c]	Elvitegravir (EVG)[b]	Ritonavir (/r)
Didanosina (ddI)[c]	Nevirapina (NVP)[c]	Darunavir (DRV)[d]	Maraviroc (MVC)[b,d]	Raltegravir (RAL)[b]	Cobicistat (/c)[b]
Emtricitabina (FTC)	Etravirina (ETV)[d]	Fosamprenavir (fAPV)[c]		Dolutegravir (DTG)	
Estavudina (d4T)[c]	Rilpivirina (RPV)[b]	Indinavir (IDV)[c]		Bictegravir (BIC)[b]	
Lamivudina (3TC)	Doravirina (DOR)[d]	Lopinavir/ritonavir (LPV/r)[b]		Cabotegravir (CAB)	
Tenofovir alafenamida (TAF)[b]		Nelfinavir (NVF)[c]			
Tenofovir diproxil fumarato (TDF)		Saquinavir (SQV)[c]			
Zidovudina (AZT)[b]		Tipranavir (TPV)[d]			

[a] Se utilizan para potenciar un inhibidor de proteasa (/r o /c) o el elvitegravir (/c).
[b] Fármaco no recomendado o limitado a situaciones especiales en las recomendaciones de la OMS.
[c] Fármacos que actualmente no se recomiendan por su mayor toxicidad o menor potencia.
[d] Medicamentos de alto costo, en general reservados para tratamientos de segunda y tercera líneas.

Cuadro 15.2 Tratamiento antirretroviral inicial de primera, segunda y tercera líneas

	Regímenes		
Población	**Primera línea**	**Segunda línea**[a]	**Tercera línea**
Adultos y adolescentes (incluidas mujeres y niñas adolescentes en edad de procrear o embarazadas, adultos mayores y personas con tuberculosis)	TDF/3TC + DTG[b]	Dos INTI + (ATVr **o** LPV/r **o** DRV/r)	Darunavir/ritonavir (DRV/r)[c,d] + DTG[e] + 1 o 2 INTI (de ser posible, considerar optimización mediante genotipificación)
	TDF/3TC + EFV[f]	Dos INTI + DTG[a,b]	
Niños[g]	ABC/3TC + DTG[h]	Dos INTI + (ATV/r **o** LPV[i]/r **o** DRV-r)	

[a] Los estudios NADIA y VISEND cuestionan la necesidad de cambiar los INTI en caso de fracaso de la primera línea con EFV y respaldan la optimización de los tratamientos basados en EFV, sin requerir una carga viral.

[b] Para personas con tuberculosis y tratamiento con rifampicina se debe agregar una dosis adicional de DTG a las 12 h de la dosis anterior.

[c] Para personas que hayan tomado anteriormente inhibidores de la proteasa (IP), la dosis recomendada de DRV/r es de 600 mg/100 mg dos veces al día. En personas que no han tomado IP se puede utilizar la dosis de 800/100mg una vez al día.

[d] No deberá administrarse DRV/r a niños < 3 años de edad.

[e] El tratamiento antirretroviral de tercera línea basado en DTG después del uso de inhibidores de la integrasa deberá administrarse con DTG dos veces al día.

[f] No utilizar EFV si a nivel poblacional la resistencia pretratamiento a INNTI es ≥ 10%.

[g] Para determinar la dosis de ARV en niños, utilizar las tablas disponibles en https://paedsarvdosing.org/.

[h] DTG puede utilizarse desde las 4 semanas de vida, utilizando la formulación dispersable.

[i] LPV/r puede utilizarse desde las 2 semanas de vida, ATV/r desde los 3 meses y DRV/r desde los 3 años de edad.

Consideraciones sobre la administración de dolutegravir a mujeres y adolescentes en edad de procrear

En mayo del 2018, tras la divulgación de una posible asociación entre el uso de DTG y defectos del tubo neural, la OMS publicó una advertencia sobre la administración de ese medicamento a mujeres en edad fértil al momento de la concepción y se iniciaron estudios de farmacovigilancia. Los datos actuales establecen que el DTG es seguro y no se asocia a un riesgo mayor de malformaciones congénitas; hoy, esos casos iniciales se atribuyen a una deficiencia de folato. El DTG es el fármaco de elección para mujeres con potencial de quedar embarazadas y durante todas las etapas de la gestación.

Respuesta al TAR y diagnóstico del fracaso del tratamiento: adultos, adolescentes y niños

La carga viral es el método de monitoreo preferido para detectar y confirmar el fracaso del tratamiento. Ese fracaso se define como una carga viral de > 1000 copias/ml confirmada en dos mediciones consecutivas, después de al menos 6 meses de TAR.

TAR de segunda línea y tercera línea: a qué régimen se puede cambiar en caso de fracaso del tratamiento

Para determinar si ha habido fracaso del tratamiento de segunda línea, se utilizan los mismos criterios virológicos que para el de primera línea. Una vez confirmado el fracaso, el nuevo esquema deberá construirse con base en los antecedentes del paciente, los resultados de la prueba de resistencia y la disponibilidad de fármacos de tercera línea (por ejemplo, DRV/r, doravirina o etravirina). Se recomienda un esquema de al menos dos fármacos activos que no se hayan administrado anteriormente. Se puede considerar maraviroc o algún fármaco de una nueva familia de ARV, según su disponibilidad.

Cuando se trata de TAR de segunda y tercera líneas, la OMS hace hincapié en el abordaje de salud pública. Los regímenes de segunda línea propuestos y sus alternativas son coherentes con los principios de optimización del TAR, la disponibilidad de combinaciones de dosis fijas, la tolerancia y el riesgo de resistencia por mutación. Los regímenes de tercera línea deben contener fármacos potentes con un riesgo mínimo de resistencia cruzada con los esquemas administrados anteriormente; los pacientes cuyo régimen de segunda línea fracase y que no tengan opciones de un nuevo TAR, deberán continuar con un régimen al cual tengan tolerancia.

Cuadro 15.3 Dosis diaria de antirretrovirales más usados para adultos con infección por VIH

Medicamento	Dosis oral
Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI)	
Abacavir (ABC)	300 mg c/12 h o 600 mg c/24 h
Emtricitabina (FTC)	200 mg c/24 h
Lamivudina (3TC)	150 mg c/12 h o 300 mg c/24 h
Zidovudina (AZT)	300 mg c/12 h
Inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTTI)	
Tenofovir (TDF)	300 mg c/24 h
Tenefovir alafenamida (TAF)	25 mg c/24 h
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI)	
Efavirenz (EFV)[a]	600 mg c/24 h (antes de dormir)
Etravirina (ETV)[b]	200 mg c/12 h
Doravirina (DOR)[b]	100 mg c/24 h
Inhibidores de la proteasa (IP)[c]	400/100 mg c/12 h
Lopinavir (LPV)/ritonavir (RTV)	300 mg c/24 h + RTV 100 mg c/24 h
Atazanavir (ATZ)/ritonavir (RTV)	600 mg c/12 h + RTV 100 mg c/12 h[b]
Darunavir (DRV)/ritonavir (RTV)	800 mg c/24 h + RTV 100 mg c/24 h
Inhibidores de la integrasa	
Dolutegravir (DTG)	50 mg c/24 h[d]

[a] Puede administrarse con o sin comida, pero no con comidas grasas.
[b] Solo para tratamiento de rescate o de tercera línea.
[c] No administrar con rifampicina.
[d] Con fracaso anterior al tratamiento con raltegravir o elvitegravir o si se administra junto con rifampicina, fenitoína o carbamazepina, indicar 50 mg c/12 h.

15.2 Tratamiento de infecciones oportunistas en personas con infección por VIH

Problemas de la piel

Verrugas por VIH

Adultos y niños

Podofilina tópica al 25% 1 vez por semana por hasta 6 semanas; lavar la zona afectada después de 1 a 4 h de la aplicación **o** podofilox crema al 0,15%, aplicación tópica 2 veces/d por 3 días consecutivos, seguidos de 4 días sin tratamiento; repetir semanalmente hasta cuatro ciclos; **o** imiquimod, crema al 5% tres noches por semana, en días alternos; aplicar por la noche y quitar por la mañana. Se puede repetir por hasta un máximo de 16 semanas.

Dermatitis seborreica

Adultos y niños: hidrocortisona, crema al 1% **+** ketoconazol 2% **o** clotrimazol 1%. Aplicar 2 veces al día, por 4 semanas.

Escabiosis

Adultos y niños: permetrina, loción al 5% **o** lindano al 1% (hexacloruro de gamma-benceno). Indicaciones complementarias de ambos tratamientos: aplicar a toda la piel limpia, del cuello a los pies. Dejar por 8 a 10 h durante la noche. Repetir en 1 semana. Lavar toda la ropa en agua caliente y secar al sol o planchar. Cortar las uñas de las manos.

Infección grave: ivermectina 200 µg/kg/vo, dosis única. Puede repetirse a la semana o a los 14 d.

Herpes simple

Adultos: aciclovir 400 mg/vo c/8 h **o** valaciclovir 1 g c/12 h ambos por 5 a 10 d. Mucocutáneo grave, aciclovir 5 mg/kg/iv c/8 h hasta la mejoría y pasar a vo hasta cumplir 5 a 10 d. Encefalitis: 10 mg/kg/iv c/8 h por 10 d.

Niños: 20 mg/kg vo c/8 h por 5 a 10 d**.**

Molusco contagioso

Legrado o crioterapia o electrocauterización. Agentes tópicos: podofilina, ácido tricloroacético.

Varicela/herpes zóster

Adultos, leve: aciclovir 800 mg/vo 5 veces/d **o** valaciclovir 1 g/vo c/8 h, ambos por 7 a 10 d.

Adultos, grave (cutáneo diseminado, trigémino, visceral): aciclovir 10 a 15 mg/kg/iv c/8 h por 10 a 14 d.

Niños: aciclovir 20 mg/kg/vo c/6 h **o** valaciclovir 1 g/vo c/12 h, ambos por 7 a 10 d.

Inmunosupresión grave: aciclovir 10 mg/kg/iv c/8 h por 7 a 10 d.

Problemas de la cavidad bucal

Candidiasis oral

Adultos: fluconazol 100-200 mg/vo/d por 7 a 10 d **o** miconazol tópico 1 aplicación 3 veces/d **o** nistatina líquida o tableta 500 000 UI/vo 4 veces/d por 3 a 5 d.
Niños: fluconazol 3-6 mg/kg/vo/d por 3 a 5 d.

Problemas gastrointestinales

Diarrea bacteriana

Adultos: ciprofloxacina 500-750 mg/vo c/12 h por 5 d (*Shigella*) a 14 d (*Salmonella* o *Campylobacter*) **o** trimetoprima/sulfametoxazol 160/800 mg/vo c/12 h (en zonas de baja prevalencia de resistencia).
Niños: trimetoprima/sulfametoxazol 5/40 mg/kg/vo c/12 h **o** azitromicina 10 mg/kg/vo el primer día, seguidos de 5 mg/kg/vo c/24 h del segundo al quinto día (*Shigella* o *Campylobacter*) **o** ciprofloxacina 10 mg/kg/vo c/12 h por 14 d.

Diarrea por *Cryptosporidium* sp.

Adultos: nitazoxanida 500-1000 mg/vo c/12 h por 14 d (con las comidas).
Niños, nitazoxanida 1 a 3 años de edad, 100 mg c/12 h; 4 a 11 años, 200 mg c/12 h; > 11 años de edad: 500 mg c/12 h por 14 d. Solo el TAR controla la enfermedad en pacientes con VIH.

Diarrea por *Entamoeba histolytica*

Adultos: metronidazol 500 mg/vo c/8 h por 10 d **o** nitazoxanida 500 mg/vo c/12 h por 3 d (trofozoítos). Tratamiento de los quistes: furoato de diloxanida 500 mg/vo c/8 h por 10 d **o** iodoquinol 650 mg/vo c/8 h por 20 días.
Niños: metronidazol 35-50 mg/kg/vo/d fraccionados en 3 dosis por 10 d **o** nitazoxanida 1 a 3 años: 100 mg/vo c/12 h; 4-11 años: 200 mg/vo c/12 h; ≥ 12 años: 500 mg/vo c/12 h, todos por 3 días (trofozoítos).
Tratamiento de los quistes: furoato de diloxanida 20 mg/kg/vo/d fraccionados en tres dosis **o** iodoquinol 30 mg/kg/vo/d fraccionados en 3 dosis, ambos por 10 d; no sobrepasar dosis máxima de 1,95 g/d.

Diarrea por *Giardia lamblia*

Adultos: metronidazol 250 mg/vo c/8 h por 5 d **o** nitazoxanida 500 mg/vo c/12 h por 3 d **o** albendazol 400 mg/vo/d por 5 d.
Niños: metronidazol 15 mg/kg/vo fraccionados en 3 dosis por 7 d **o** nitazoxanida, 1 a 3 años de edad, 200 mg/d; 4-11 años, 400 mg/d, ≥ 12 años: 1 g/d, todos por 7 d.

Diarrea por *Strongyloides stercoralis*

Adultos: ivermectina 200 µg/kg/vo/d por 2 d **o** tiabendazol 25 mg/kg/vo c/12 h por 2 d **o** albendazol 400 mg c/12 h por 7 d.
Niños: ivermectina 200 µg/kg/vo/d por 2 d **o** albendazol 15 mg/kg/d fraccionados en 2 dosis diarias por 7 d.

Micosis respiratorias y sistémicas

Coccidioidomicosis

Formas moderadas (neumonía focal, serología positiva aislada y CD4 < 250 cél./mm^3):

Primera opción: fluconazol 400 mg/vo/d **o** itraconazol 200 mg/vo/d. Véase la duración en el último párrafo de esta sección.

Otras opciones: paciente sin respuesta a fluconazol o itraconazol, voriconazol, dosis de carga de 400 mg/vo cada 12 h el primer día, seguidos de voriconazol 200 mg/vo/d **o** posaconazol (tableta de liberación prolongada), dosis de carga de 300 mg/vo cada 12 h el primer día, seguidos de una dosis de 300 mg/vo/d. Véase la duración del tratamiento en el último párrafo de esta sección.

Infección grave no meníngea: anfotericina liposomal 3–5 mg/kg/iv/d **o** anfotericina B desoxicolato 0,7–1,0 mg/kg/iv/d hasta la mejoría clínica; después, simplificar a fluconazol **o** itraconazol.

Meningitis, fluconazol 400 a 800 mg/vo/d (intravenoso si el paciente no puede deglutir); como alternativa, considerar voriconazol 200-400 mg/vo c/12 **o** posaconazol (tableta de liberación prolongada), dosis de carga de 300 mg/vo c/12 h el primer día, seguidos de una dosis de 300 mg/vo/d.

Duración: para pacientes con neumonía focal, el tratamiento puede finalizarse después de 6 meses si se obtuvo buena respuesta **y** el recuento CD4 ≥ 250 cél./mm^3 **y** está recibiendo tratamiento antirretroviral con carga viral indetectable (supresión virológica). Realizar seguimiento mediante radiografías de tórax seriadas y serología para coccidioides cada 6 a 12 meses. En otras situaciones, consultar a especialista.

Histoplasmosis *(2)*

Adultos, enfermedad leve: itraconazol 200 mg/vo c/8 h (con comida) por 3 d, seguidos de 200 mg/vo c/12 h (con comida) por 12 meses y seguir con profilaxis secundaria con itraconazol 200 mg/vo c/12 h (con comida) por 3 d, seguidos de 200 mg/vo c/12 h (con comida) por 12 meses; seguir con profilaxis secundaria con itraconazol 200 mg/d.

Adultos, enfermedad moderada a grave (diseminada): anfotericina B liposomal 3-5 mg/kg/d/iv por 14 d; como alternativa, anfotericina B desoxicolato 0,7 mg/kg/d por 14 d más. Continuar con itraconazol 200 mg/vo c/8 h por 3 d y luego c/12 h (con comida) por 12 meses; seguir con profilaxis secundaria con itraconazol 200 mg/d.

Niños, enfermedad leve: itraconazol 2-5 mg/kg/vo c/12 h por 3 d, seguidos de 2-5 mg/kg/vo c/12 h por 12 meses.

Adultos, meningitis: anfotericina B 5 mg/kg/iv/d por 4 a 6 semanas, seguidos de itraconazol 200 mg/vo c/8 o 12 h por 1 año y hasta que se normalice el LCR. Si es posible, se deben determinar los niveles de itraconazol en la sangre, que deben ser superiores a 1 µg/ml. Como supresión, administrar itraconazol 200 mg/vo/d **o** fluconazol 400 mg/vo/d. En pacientes con más de 12 meses de tratamiento

Histoplasmosis (cont.)

antifúngico, con CD4 > 150 cél./mm^3 y carga viral no detectable por 6 meses, se puede suspender el itraconazol.

Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

Niños y adultos, enfermedad leve a moderada (PaO_2 > 70 o saturación de oxígeno > 90%): trimetoprima/sulfametoxazol 2 tabletas de 160/800 mg/vo c/8 h por 21 d (15 mg/kg/d de trimetoprima).

Enfermedad grave (PaO_2 < 70 o saturación de oxígeno ≤ 90% o FR > 30 por minuto): prednisona 40 mg/vo c/12 h por 5 d, seguidos de 40 mg/vo/d por 5 d y, finalmente, 20 mg/vo/d por 11 d **+** trimetoprima/sulfametoxazol 2 tabletas de 160/800 mg/vo c/8 h por 21 d o dosis equivalente iv (15-20 mg/kg/d de trimetoprima).

En caso de alergia a sulfas, adultos: clindamicina 600 mg/iv c/8 h **+** primaquina 30 mg (base)/vo c/24 h **o** pentamidina 300 mg/iv por 21 d (infusión lenta); niños: clindamicina 30 mg/kg/d fraccionados en 3 dosis **+** primaquina 0,3 mg/kg/vo/d (no sobrepasar 30 mg/d) por 21 d **o** pentamidina 4 mg/kg/iv/d.

Infecciones por criptococo

Adultos, meningitis y enfermedad diseminada o pulmonar difusa:

Inducción: dosis única (10 mg/kg) de anfotericina liposomal más 14 d de flucitosina (100 mg/kg/d divididos en 4 dosis/d) y fluconazol (1200 mg/d para adultos; 12 mg/kg/d para niños, hasta un máximo de 800 mg/d). Alternativa: anfotericina B 1 mg/kg/iv/d **+** flucitosina 25 mg/kg/vo c/6 h por 7 d, seguidos de fluconazol (1200 mg/d para adultos; 12 mg/kg/d para niños, hasta un máximo de 800 mg/d) por 7 d.

Otras opciones: anfotericina B liposomal 3-4 mg/kg/iv/d **+** fluconazol 1200 mg/vo o iv/d por 14 días **o** anfotericina B desoxicolato 0,7 a 1 mg/kg/iv/d **+** fluconazol 1200 mg/vo o iv/d **o**, si no se dispone de anfotericina, administrar 14 días de flucitosina 100 mg/kg/d divididos en 4 dosis/d **+** fluconazol 1200 mg/d para adultos; niños, 12 mg/kg/d, hasta un máximo de 800 mg/d. Los regímenes con flucitosina son más eficaces. Controlar la presión de apertura del LCR.

Consolidación: adultos, fluconazol 800 mg/vo o iv/d; niños, 6-12 mg/kg/d, ambos por 8 semanas.

Mantenimiento: niños, fluconazol 200 mg/d o 6 mg/kg/d, hasta lograr la reconstitución inmune (CD4 > 200 cél./mm^3) y supresión viral.

Adultos, infección pulmonar localizada y antigenemia positiva aislada: fluconazol 400 mg/vo/d por 12 meses.

Parasitosis sistémicas

Toxoplasmosis cerebral

Adultos: 6 semanas de pirimetamina, dosis de carga, 200 mg/vo seguidos de (peso corporal < 60 kg) pirimetamina 50 mg/vo **+** sulfadiazina 1 g/vo c/6 h **+** leucovorina 10 a 25 mg/vo/d. Personas con peso corporal ≥ 60 kg, pirimetamina 75 mg/vo/d **+** sulfadiazina 1,5 g/vo c/6 h **+** leucovorina 10 a 25 mg/vo/d.

Toxoplasmosis cerebral (cont.)

Otras opciones: pirimetamina y leucovorina en las mismas dosis anteriores **+** clindamicina 600 mg/iv o vo c/6 h **o** trimetoprima/sulfametoxazol 5/25 mg/kg/vo o iv/d c/12 h, todos por al menos 6 semanas; se puede prolongar si la respuesta radiológica es lenta. Los corticoides solo están indicados en caso de edema o efecto de masa por lesiones focales, lo mínimo posible. No utilizar anticonvulsionantes como profilaxis, a no ser que haya habido episodios de convulsiones.

Mantenimiento: pirimetamina 25-50 mg/vo/d **+** leucovorina 10 a 25 mg/vo/d **+** sulfadiazina 1 g c/6 o 12 h (**o** clindamicina 600 mg/vo c/8 h) **o** trimetoprima/sulfametoxazol 1 comprimido simple c/12 h.

Se puede descontinuar la administración de fármacos de mantenimiento si el paciente se encuentra asintomático y presenta CD4 > 200 cél./mm^3 después de más de 6 meses de TAR.

Niños: pirimetamina 2 mg/kg/vo/d por 3 d, seguidos de 1 mg/kg/vo/d (máximo 25 mg) **+** sulfadiazina 100 mg/kg/vo/d fraccionados en 4 dosis por 6 semanas **o** pirimetamina (en pacientes con intolerancia a las sulfas) **+** clindamicina 20-30 mg/kg/iv o vo fraccionados en 4 dosis por 6 semanas. Añadir ácido folínico 10 mg/vo/d por la duración del tratamiento.

Enfermedad de Chagas, enfermedad de Chagas aguda o reactivación – Véase la sección 13.2 en el capítulo 13 de esta guía.

Leishmaniasis visceral

Adultos y niños: anfotericina B liposomal 2 a 4 mg/kg/iv/d o esquema intermitente de anfotericina B liposomal 4 mg/kg/iv/d los días 1 a 5, 10, 17, 24, 31 y 38, hasta completar 20 a 60 mg/kg **o** anfotericina B desoxicolato 0,5 a 1 mg/kg/iv/d para una dosis total de 1,5 a 2 g **o** antimoniales pentavalentes (antimoniato de meglumina o estibogluconato de sodio): 20 mg Sb5+/kg/d/iv o im en dosis única diaria por 28 d continuos. Para iv, aplicación directa muy lenta (5 a 6 min). Si se diluye, hacerlo en 100 ml de suero glucosado a ser infundido en 30 min **o** miltefosina 50 mg/vo c/8 h por 28 d. Se indica mantenimiento crónico a pacientes con recuento CD4 < 200 cél./mm^3 con anfotericina liposomal 4 mg/kg c/2 a 4 semanas **o** estibogluconato de sodio 20 mg Sb5+/kg/iv/d o im cada 4 semanas.

En el cuadro 15.4, a continuación, figuran las recomendaciones de la OPS para la prevención de ciertas infecciones oportunistas que a menudo afectan a las personas con infección por VIH, entre ellas, la neumonía por *Pneumocistis jirovecii*, la toxoplasmosis, la tuberculosis y la infección por el complejo *Mycobacterium avium*.

Cuadro 15.4 Prevención de infecciones oportunistas en personas con infección por VIH[a]

Indicación	Régimen
Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* [a,b]	
Adultos: CD4 < 200 cél./mm^3 o CD4 < 14% o candidiasis oral o estadios 3 y 4 de la OMS, incluida tuberculosis activa.	***Primera opción***: trimetoprima/sulfametoxazol 160/800 mg/vo/d. Hasta lograr la recuperación de la inmunidad. ***Otras opciones***: trimetoprima/sulfametoxazol 160/800 mg/vo 3 veces por semana o dapsona 100 mg/d.
Niños: < 1 año de edad infectados o expuestos; 1 a 5 años de edad CD4: < 500 cél./mm^3 o CD4 < 15%; 6 a 12 años de edad: CD4 < 200 cél./mm^3 o CD4 < 15%.	Trimetoprima/sulfametoxazol 5 mg/kg/vo/d o 3 veces por semana **o** dapsona 2 mg/kg/vo/d hasta lograr la recuperación de la inmunidad.
Neumonía bacteriana – Véase la sección 6.10 en el capítulo 6 de esta guía.	
Toxoplasmosis	
Adultos: CD4 < 100 cél./mm^3 o estadios 3 y 4 de la OMS.	Trimetoprima/sulfametoxazol 160/800 mg/vo/d **o** dapsona 50 mg/vo/d **+** pirimetamina 50 mg por semana.
Niños: < 6 años de edad CD4 < 15%; ≥ 6 años de edad CD4 < 100 cél./mm^3.	Trimetoprima/sulfametoxazol 5 mg/kg/vo/d **o** dapsona 2 mg/kg/vo/d **+** pirimetamina 1 mg/kg/vo/d. Agregar 25 mg/vo de ácido folínico por semana.
Tuberculosis – Véase también la sección 6.18 en el capítulo 6 de esta guía.	
Enfermedad tuberculosa activa descartada por ausencia de fiebre, tos, pérdida de peso o sudoración nocturna.	Isoniacida 300 mg/vo/d por 6 a 9 meses. Niños: isoniacida 10 mg/kg/vo/d, máximo 300 mg.
Contactos de TB pulmonar o laríngea o PPD > 5 mm.	Isoniacida 900 mg **+** rifapentina 900 mg una vez por semana por 12 tomas. En niños, ajustar según el peso.[c]

Cuadro 15.4 Prevención de infecciones oportunistas en personas con infección por VIH[a] (cont.)

Indicación	Régimen
Infección diseminada por el complejo *Mycobacterium avium*	
Adultos: CD4 < 50 cél/mm^3 **o** estadio 4 de la OMS Niños: ≥ 6 años de edad, CD4 < 50 cél/mm^3; 2 a 5 años de edad, CD4 < 75 cél./mm^3; 1-2 años de edad, CD4 < 500; < 1 año de edad, CD4 < 750 cél./mm^3.	Azitromicina 1,2 g/vo por semana **o** claritromicina 500 mg/vo c/12 h. Azitromicina 20 mg/kg/vo por semana **o** claritromicina 7,5 mg/kg/vo c/12 h.

[a] No se recomienda profilaxis primaria para candidiasis ni histoplasmosis. Se prefiere el tamizaje sistemático con antígenos.

[b] La OMS recomienda iniciar la administración de profilaxis a los siguientes: casos con CD4 < 350 cél./mm^3; casos de tuberculosis; todas las personas que viven en zonas donde la malaria es prevalente, y todos los niños < 5 años de edad.

[c] Recomendación de la Organización Panamericana de la Salud: Manejo clínico de la coinfección tuberculosis/virus de la inmunodeficiencia humana (TB/VIH). Washington D.C.: OPS; 2023. Disponible en: https://www.campusvirtualsp.org/es/curso/coinfeccion-tbvih.

Referencias – Capítulo 15

1. Organización Mundial de la Salud. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach, 2021 update. Ginebra: OMS; 2021. Disponible en: https://apps.who.int/iris/handle/10665/342899.
2. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Guidelines for diagnosing and managing disseminated histoplasmosis among people living with HIV. Washington D.C.: OPS; 2020. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52304/9789275122495_eng.pdf.
3. Organización Panamericana de la Salud. Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 1: Prevención. Tratamiento preventivo de la tuberculosis. Washington D.C.: OPS; 2022. Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/55801.

16. TRATAMIENTO DE INFECCIONES VIRALES, EXCEPTO VIH

16.1 Citomegalovirus (CMV)

Retinitis, esofagitis y colitis en pacientes con inmunosupresión

La elección del tratamiento debe individualizarse en función de la tolerancia a los medicamentos sistémicos, la exposición previa a los fármacos utilizados en el tratamiento de la infección por CMV y la ubicación de las lesiones *(1, 2)*. Las manifestaciones más frecuentes entre personas con infección por VIH son la retinitis y las lesiones gastrointestinales.

El tratamiento de la retinitis por CMV debe, idealmente, incluir la participación activa de un oftalmólogo familiarizado con la enfermedad. Siempre que sea posible, debe administrarse tratamiento sistémico con ganciclovir (GCV) intravenoso **o** valganciclovir (VGC) oral, para prevenir lesiones del ojo contralateral y viscerales y mejorar la sobrevida. Los fármacos de administración intravenosa foscarnet y cidofovir son eficaces, pero de mayor toxicidad, principalmente renal, por lo que se consideran opciones de segunda línea en caso de intolerancia, falta de respuesta clínica o sospecha de resistencia a los esquemas de primera línea. La resistencia del CMV al tratamiento se define como un aumento de $< 1 \log_{10}$ de los resultados de la PCR en siete días o una disminución de $1 \log_{10}$ a los 14 días de tratamiento. Se recomienda tratamiento intravenoso sistémico cuando haya afectación central de la retina que amenaza la vista o preocupación sobre la absorción gastrointestinal y considerar la transición a VGC oral, ante evidencia de respuesta clínica. El tratamiento intravenoso sistémico se puede asociar a inyecciones intravítreas de ganciclovir o foscarnet para aumentar los niveles intraoculares de antivirales, aunque su eficacia no se ha confirmado en estudios clínicos. Las lesiones que no amenazan la vista pueden tratarse con VGC oral. Se recomienda una fase de inducción de 14 a 21 días, según la respuesta clínica y el examen de la retina, seguida de tratamiento de mantenimiento de aproximadamente 6 meses.

Para la colitis o esofagitis, la inducción requiere de 21 a 42 días; iniciar con GCV iv y pasar a VGC cuando el paciente pueda tolerar la vía oral. Las lesiones neurológicas (polirradiculitis y afectaciones del sistema nervioso central) tienen mal pronóstico y se sugiere iniciar el tratamiento combinado con GCV y foscarnet. En el cuadro 16.1, a continuación, se resumen las recomendaciones para el tratamiento de la enfermedad de órgano blanco por CMV en personas con VIH, según localización.

Cuadro 16.1 Recomendaciones para el tratamiento de la enfermedad de órgano blanco por citomegalovirus y tratamiento de mantenimiento para personas con infección por VIH

Tratamiento de inducción de elección	Tratamiento de inducción de segunda línea	Profilaxis secundaria o tratamiento de mantenimiento
Retinitis con afectación central y riesgo de ceguera		
Ganciclovir • 5 mg/kg/iv c/12 h por 14 a 21 días **o** valganciclovir 900 mg/vo c/12 h por 14 a 21 d **asociados o no** a inyección intravítrea de ganciclovir. • 2 mg **o** inyección de foscarnet 2,4 mg; repetir semanalmente hasta lograr la inactividad de la lesión.	Tratamiento intravítreo (véase tratamiento de elección) asociado a uno de los siguientes tratamientos sistémicos: foscarnet 60 mg/kg/iv c/8 h o 90 mg/kg c/12 h por 14 a 21 d **o** cidofovir 5 mg/kg/iv[a] por semana, por 2 semanas.	**De elección**, valganciclovir 900 mg/vo/d. **Otras opciones**: ganciclovir 5 mg/kg/vo/d **o** foscarnet 90-120 mg/kg/vo/d, ambos por 5 a 7 d por semana **o** cidofovir[a] 5 mg/kg/iv cada 2 semanas. La profilaxis secundaria debe mantenerse hasta obtener recuento de CD4 > 100/µl por al menos 3 a 6 meses tras inicio del tratamiento antirretroviral y lesiones inactivas en la exploración del fondo de ojo.
Retinitis periférica		
Valganciclovir 900 mg/vo c/12 h por 14 a 21 d.	Ganciclovir 5 mg/kg/iv c/12 h por 14 a 21 d **o** foscarnet 60 mg/kg/iv c/8 h **o** 90 mg/kg/iv c/12 h por 14 a 21 d **o** cidofovir[a] 5 mg/kg/iv por semana por 2 semanas.	Semejante a la profilaxis secundaria de la retinitis central.

Cuadro 16.1. Recomendaciones para el tratamiento de la enfermedad de órgano blanco por citomegalovirus y tratamiento de mantenimientos para personas con infección por VIH (cont.)

Tratamiento de inducción de elección	Tratamiento de inducción de segunda línea	Profilaxis secundaria o tratamiento de mantenimiento
Esofagitis/colitis		
Ganciclovir 5 mg/kg/iv c/12 h por 21 a 42 días o hasta que los signos y síntomas hayan desaparecido. Se puede cambiar a VGC cuando el paciente tolere la vía oral o la absorción esté garantizada.	Foscarnet 60 mg/kg/iv c/8 h o 90 mg/kg/iv c/12 h para pacientes con toxicidad o resistencia a ganciclovir **o** valganciclovir 900 mg/vo c/12 h, con síntomas leves.	El tratamiento de mantenimiento generalmente no es necesario, pero debe considerarse después de las recaídas.

[a] Administrar con hidratación salina antes y después del tratamiento y probenecid 2 g/vo 3 h antes de la dosis, seguido de 1 g/vo c/2 h después de la dosis y 1 g/vo 8 h después de la dosis (total de 4 g). El cidofovir está contraindicado en pacientes con creatinina sérica > 1,5 mg/dl, depuración de creatinina calculada ≤ 5 ml/min o proteinuria ≥ 100 mg/dl (equivalente a ≥ 2+). Dado el potencial nefrotóxico del cidofovir, se recomienda su uso cauteloso con tenofovir. Este régimen debe evitarse en pacientes con alergia a sulfas, debido a la hipersensibilidad cruzada con probenecid.

Chikunguña *(3, 4)*

Esta infección no tiene tratamiento etiológico específico, sino solo sintomático. Se caracteriza, principalmente, por la presencia de fiebre asociada a artralgia o artritis o a ambas, por lo que su atención se dirige a aliviar esos síntomas. La enfermedad también puede tener manifestaciones graves, por ejemplo, choque. Es esos casos, se debe hospitalizar al paciente y brindarle el soporte adecuado, según el órgano o los sistemas afectados.

Para prevenir la deshidratación, se recomienda el consumo de líquidos, de preferencia, sales de rehidratación oral, fórmula de Holliday-Segar más 5%, según peso corporal, como sigue:

Niños: 4 ml/kg/h, para los primeros 10 kg de peso corporal; 2 ml/kg/h, para los siguientes 10 kg de peso corporal, y 1 ml/kg/h por cada kilogramo de peso corporal adicional.

Adultos sanos: hasta 3000 ml/d.

A continuación, figura el tratamiento analgésico para la infección por chikunguña, según las fases aguda, postaguda y crónica de la enfermedad.

Fase aguda. Los signos y síntomas duran hasta 2 semanas y para tratar el dolor, como primera línea, se recomienda el uso de analgésicos de nivel 1 de la escala analgésica de la OMS. Cuando los fármacos de primera línea resulten ineficaces, se recomienda como segunda línea administrar opiáceos débiles (nivel 2). Las dosis de ambas fases se resumen el en cuadro 16.2.

Cuadro 16.2 Medicamentos y dosis pediátricas y de adultos para el tratamiento del dolor en casos de chikunguña, fase aguda[a]

Fármaco	Dosis pediátricas	Dosis de adultos
Nivel 1		
Paracetamol	10 mg/kg/dosis/vo c/6 h Dosis máxima diaria: 60 mg/kg	500 mg/vo c/6 h Dosis máxima diaria: 4 g
Metamizol	10 mg/kg/dosis/vo c/6 h	500 mg/vo c/6 h
Nivel 2		
Tramadol (solo o combinado con paracetamol) Vía oral, intramuscular o intravenosa	Niños de 3 a 12 años de edad, 1-2 mg/kg/dosis c/4 o 6 h, según respuesta al dolor Dosis máxima diaria: 400 mg	50-100 mg c/4 o 6 h Dosis máxima diaria: 400 mg (adultos mayores de 75 años de edad, la dosis máxima diaria es de 300 mg)

Cuadro 16.2 Medicamentos y dosis pediátricas y de adultos para el tratamiento del dolor en casos de chikunguña, fase aguda[a] (cont.)

Codeína combinada con paracetamol (administrar la dosis terapéutica mínima por el menor tiempo posible)	Niños de 12 a 18 años de edad: 30-60 mg c/6 h Dosis máxima diaria: 240 mg	30-60 mg c/4 o 6 h Dosis máxima diaria: 360 mg

[a] En la fase aguda se recomienda no utilizar corticoides, antiinflamatorios no esteroideos ni salicilatos.

Fase posaguda. En esta etapa, los signos o síntomas se mantienen continua o intermitentemente por más de 2 semanas y hasta 3 meses. El objetivo final de la atención del paciente en esta fase es paliar el dolor y frenar la progresión de la inflamación, así como mitigar las consecuencias del proceso inflamatorio.

Para el dolor se recomiendan analgésicos de nivel 1 o 2 (asociados a una molécula específica contra el componente doloroso y neuropático) y antiinflamatorios no esteroideos. Si esto resulta ser ineficaz, se deberá considerar el uso de fármacos de nivel 3 (opiáceos fuertes), que deberán ser indicados por un especialista en dolor.

La administración de esteroides sistémicos en la fase posaguda se reserva para formas poliarticulares muy inflamatorias asociadas a tenosinovitis, sinovitis activa, resistencia a los antiinflamatorios no esteroideos o cuando los últimos están contraindicados. La dosis sugerida de prednisona es 10 mg/d por 5 días, con reducción progresiva durante un período de 10 días. En casos graves, se sugiere prednisona de 0,5 mg/kg/d por 5 días con reducción progresiva en un período de 10 días. En todos los casos, el tratamiento con corticoides debe durar menos de cuatro semanas.

Fase crónica. Las manifestaciones articulares, que incluyen dolor, edema o rigidez articular e, incluso, artritis crónica, persisten por más de tres meses. Dada la intensidad del dolor y su duración, que puede ser de meses y hasta años, se debe disponer de tratamiento analgésico, fisioterapia y asistencia psicológica.

Dengue *(3, 4)*

El dengue es otra enfermedad que no tiene tratamiento etiológico específico. La atención del paciente tiene por objeto aliviar los síntomas y signos (fiebre, cefalea, dolor retroocular, mialgia, artralgia) y administrar un esquema de hidratación oral intensa o rehidratación intravenosa, según la gravedad (dengue sin signos de alarma, dengue con signos de alarma y dengue grave).

Para la fiebre y el dolor, se sugieren los mismos medicamentos y dosis del cuadro 16.2, anterior, con la excepción de la vía de administración, que es

Dengue (cont.)

exclusivamente oral tanto de paracetamol como de metamizol. Nunca habrá de usarse paracetamol ni metamizol para el dolor abdominal, ya que, en dengue, ese es un signo de alarma producto de la fuga plasmática, que deberá tratarse con líquidos intravenosos.

Se recomienda administrar hidratación oral intensa con sales de rehidratación oral a pacientes con dengue sin signos de alarma, para disminuir la progresión a las formas graves y evitar la aparición de complicaciones por esta enfermedad. El esquema recomendado puede prevenir la deshidratación y mejorar la evolución de los pacientes al mantener un volumen plasmático circulante adecuado. La dosis recomendada de sales de hidratación oral es para la fórmula de Holliday-Segar más 5%, según peso corporal, como sigue:

Niños: 4 ml/kg/h, para los primeros 10 kg de peso corporal; 2 ml/kg/h, para los siguientes 10 kg de peso corporal y 1 ml/kg/h por cada kilogramo de peso corporal adicional.

Adultos sanos: hasta 3000 ml/d.

Los pacientes con dengue cuya gravedad los clasifica como dengue con signos de alarma o dengue grave deberán ser hospitalizados para atender adecuadamente su hipovolemia mediante la administración de líquidos intravenosos y controlar continuamente sus signos vitales y estado hemodinámico.

Zika *(3, 4)*

Esta enfermedad tampoco tiene tratamiento etiológico específico. La atención del paciente se centra en aliviar sus síntomas y signos (artralgia, mialgia, fiebre). Para el control del dolor y la fiebre se recomienda paracetamol o metamizol por vía oral, según figura en el cuadro 16.2.

Dada la asociación de la infección por virus del Zika con malformaciones congénitas, se recomienda que las mujeres embarazadas o con expectativa de quedar embarazadas tomen medidas para protegerse de las picaduras de mosquitos, tales como: aplicar repelente de insectos, cubrir el cuerpo lo más posible, idealmente, con ropa de color claro, usar barreras contra los mosquitos (mallas o rejillas en puertas y ventanas) y dormir bajo mosquiteros. Asimismo, es importante vaciar, limpiar y cubrir los recipientes que contienen agua, como baldes y maceteros, y eliminar otros contenedores, como llantas, que sirven de criadero a los mosquitos.

16.3 Hepatitis

Hepatitis A

Los casos de hepatitis A son siempre agudos y no requieren tratamiento con antivirales. En los niños, la infección es muy a menudo asintomática. Entre los

adultos, el tratamiento de la hepatitis A aguda casi siempre es de apoyo, con mantenimiento de la hidratación, seguimiento ambulatorio y monitoreo de las transaminasas hepáticas, según sea necesario. En raras ocasiones, puede presentarse insuficiencia hepática fulminante que requiere hospitalización. Los contactos cercanos y las personas con mayor riesgo de infección deben recibir la vacuna contra la hepatitis A para prevenir la transmisión (capítulo 19).

Hepatitis B (VHB) aguda grave o fulminante

La hepatitis B aguda en la infancia es, en su mayoría, asintomática. La infección de los adultos normalmente es autolimitada y los síntomas constitucionales leves pueden tratarse sintomáticamente, con control de las transaminasas hepáticas, según sea necesario. En raras ocasiones, pero especialmente en personas con enfermedades hepáticas, la hepatitis B aguda puede ser fulminante o grave; esos casos pueden beneficiarse de un tratamiento con entecavir o tenofovir, para mejorar la supervivencia y reducir el riesgo de recurrencia. La duración del tratamiento no se ha establecido, pero, en general, se recomienda mantenerlo por lo menos durante 3 meses después de la seroconversión a anti-HBs o, por lo menos, 12 meses después de la seroconversión a anti-HBe sin pérdida del HBsAg.

Hepatitis B crónica

El tratamiento está indicado para adultos, adolescentes y niños con hepatitis crónica y evidencia clínica de cirrosis compensada o descompensada (índice de la razón aspartato aminotransferasa/plaquetas [APRI] > 2 en los adultos), independientemente de los niveles de alanina aminotransferasa, presencia de HBeAg o niveles de ADN de VHB.

Se recomienda el tratamiento de la hepatitis crónica para adultos de más de 30 años de edad que no tengan signos clínicos de cirrosis (APRI ≤ 2 en adultos), con niveles de alanina aminotransferasa persistentemente anormales y evidencia de replicación viral alta (carga viral de VHB > 20 000 UI/ml), independientemente de la presencia de HBeAg.

Tratamiento de primera línea

En todos los casos de adultos, adolescentes y niños (≥ 2 años de edad) en quienes está indicado el tratamiento antiviral, se recomiendan los análogos de nucleótidos/nucleósidos tenofovir disoproxil fumarato (TDF), tenofovir/3TC, tenofovir/FTC **o** entecavir (ETV) **o** tenofovir alafenamida (TAF) (cuadro 16.3).

Se puede considerar la administración de TAF a personas con osteoporosis establecida o insuficiencia renal o ambas y también a niños o adolescentes (> 2 años de edad).

Cuadro 16.3 Dosis diaria recomendada de la solución oral de entecavir, según el peso corporal

Peso corporal (kg)	Dosis para personas no tratadas anteriormente con entecavir (ml)
10 a 11	3
> 11 a 14	4
> 14 a 17	5
> 17 a 20	6
> 20 a 23	7
> 23 a 26	8
> 26 a 30	9
> 30[a]	10

[a] Los niños de ≥ 30 kg de peso corporal deben recibir 10 ml (0,5 mg) de solución oral o un comprimido de 0,5 mg una vez al día.

Tratamiento de segunda línea - en casos de falla terapéutica

Personas con sospecha de resistencia o resistencia confirmada (historia de exposición anterior o falta de respuesta) a lamivudina, entecavir, adefovir o telbivudina: tenofovir 300 mg/vo c/24 h.

Hepatitis B crónica asociada a infección por VIH

Los antirretrovirales tenofovir, emtricitabina y lamivudina tienen actividad contra el virus de la hepatitis B. Se ha demostrado que no hay resistencia a TDF en el tratamiento de la hepatitis B.

Actualmente, las pautas de tratamiento de la infección por VIH de la OMS recomiendan que todas las personas diagnosticadas con esa infección sean tratadas con antirretrovirales (capítulo 15). De ahí que a las personas con coinfección por VIH y VHB se les habrá de ofrecer tratamiento para el VIH. El régimen antirretroviral debe contener TDF y puede incluir otro medicamento antiviral más, aunque no tenga beneficios adicionales para el tratamiento del VHB, si el régimen contiene dos medicamentos con actividad contra el VHB (por ejemplo, 3TC/TDF o FTC/TDF).

Tratamiento de primera línea

Tenofovir 300 mg/vo c/24 h **+** lamivudina 300 mg/vo c/24 h (**o** emtricitabina 200 mg/vo c/24 h) **+** DTG **o** EFV.

En el cuadro 16.4 figuran las dosis de tratamiento antirretroviral en caso de insuficiencia renal.

Hepatitis C (VHC)

Infección aguda

La infección por virus de la hepatitis C puede causar tanto hepatitis aguda como crónica. La infección inicial se asocia a la aparición de síntomas tempranos

Cuadro 16.4 Dosis de antivirales recomendadas para adultos con insuficiencia renal, según fármaco y depuración de creatinina, y recomendaciones sobre la reducción de la dosis o intervalo de administración

	Depuración de creatinina (ml/min)[a]			
Fármaco	≥ 50	30-49	10-29	< 10, hemodiálisis o diálisis peritoneal continua ambulatoria
Tenofovir[b,c]	300 mg/vo c/24 h	300 mg/vo c/48 h (o 160 mg [1,5 cucharadas] de formulación granular c/24 h	300 mg/vo c/72 a 96 h (o 160 mg [1,5 cucharadas] de formulación granular c/24 h)	Cada 7 d o 300 mg/vo después de haber completado aproximadamente 12 h de diálisis (o 20 mg [0,5 cucharadas] de formulación granular, después de haber completado aproximadamente 12 h de diálisis)
Entecavir	0,5 mg/vo c/24 h[d]	0,25 mg/vo c/24 h o 0,5 mg/vo c/48 h	0,15 mg/vo c/24 h o 0,5 mg/vo c/72 h	0,05 mg/vo c/24 h o 0,5 mg/vo cada 7 d
Entecavir (enfermedad hepática descompensada)	1 mg/vo c/24 h	0,5 mg/vo c/24 h o 1 mg/vo c/48 h	0,3 mg/vo c/24 h o 1 mg/vo c/72 h	0,1 mg/vo c/24 h o 1 mg/vo cada 7 d
Tenofovir alfenamida	25 mg/vo c/24 h	25 mg/vo c/24 h	CrCl al menos 15 ml/min, no se recomienda ningún ajuste; 25 mg 1 vez/d	No recomendado

[a] Calculada con base en la masa magra del peso corporal.
[b] El tenofovir disoproxil fumarato 300 mg es equivalente a tenofovir disoproxil 245 mg o tenofovir 136 mg.
[c] El tenofovir también está disponible en formulación de gránulos (33 mg/g en cajas de 60 g) para facilitar la deglución. La dosificación es igual para gránulos orales y tabletas.
[d] Para dosis de < 0,5 mg, se recomienda la solución oral. No se recomienda entecavir para personas con resistencia a lamivudina.

en alrededor de 20% de las personas infectadas. La infección desaparece espontáneamente (sin tratamiento) en 15% a 45% de los individuos infectados en un plazo de 6 meses tras la infección. La infección por hepatitis C aguda no requiere tratamiento en la mayoría de los casos.

Aunque hay algunos estudios sobre los beneficios del tratamiento antiviral para la infección aguda por VHC, la consideración del tratamiento debería retrasarse hasta que se confirme la infección crónica (es decir, la persistencia del ARN de VHC por > 6 meses).

Infección crónica (Véase también el cuadro 16.5.)

De los pacientes cuyos síntomas persisten por más de 6 meses, 55% a 85% desarrollan una infección crónica, que puede conducir a fibrosis progresiva y cirrosis. Los antivirales de acción directa (AAD) pangenotípicos curan la hepatitis C en 95% de los casos, previenen el cáncer de hígado (reducción del riesgo relativo de al menos 75%) y reducen la mortalidad en 80%.

Se recomienda ofrecer tratamiento con antivirales de acción directa (AAD) pangenotípicos a todos los adultos, adolescentes y niños a partir de los 3 años de edad con diagnóstico de infección por VHC, independientemente del estadio de su enfermedad. Así, para los pacientes de todas las edades con cirrosis e infección con los genotipos 1, 4, 5 o 6, se recomiendan los regímenes antivirales pangenotípicos, es decir, sofosbuvir/daclatasvir y sofosbuvir/velpatasvir por 12 semanas y glecaprevir/pibrentasvir por 8 semanas. Para los pacientes que hayan sido tratados anteriormente o con cirrosis compensada, se recomienda una duración de 24 semanas. Esta duración puede considerarse también en lugares donde se sabe que la prevalencia del genotipo 3 es de más de 10%.

Para aquellos con infección por los genotipos 1, 4, 5 o 6, se recomiendan regímenes no pangenotípicos (sofosbuvir/ledipasvir) con antivirales de acción directa en lugares donde la prevalencia de la infección por el genotipo 3 es mínima.

Observaciones

1. El uso de AAD pangenotípicos con otros medicamentos tiene algunas contraindicaciones, que se describen en el capítulo 17 de esta publicación.
2. Los AAD son bien tolerados y solo causan efectos secundarios de carácter menor. Por consiguiente, el seguimiento de la toxicidad con análisis de laboratorio puede limitarse a una muestra de sangre al inicio y otra al final del tratamiento.
3. Una vez finalizado el tratamiento con AAD, se utiliza la respuesta virológica sostenida a las 12 semanas para determinar los resultados terapéuticos.

Coinfección por VIH y VHC

Las personas con coinfección por VIH y VHC tienen mayor riesgo de progresión de la fibrosis hepática y están en la lista de personas con prioridad para el

Cuadro 16.5 Dosis de medicamentos antivirales, según peso corporal

Fármaco	Peso corporal (kg)	Dosis diaria (mg/d)
Sofosbuvir/daclatasvir[a]	> 26	400/60 mg (tabletas recubiertas)
	14 a 25	200 mg/30 mg (si sofosbuvir en tableta por sí solo, prefiéranse las de 100 mg)
Sofosbuvir/velpatasvir	> 30	400/100 mg (tableta CDF)
	17 a 29	200/50 mg 1 vez/d (tableta o gránulos CDF)
	< 17	150/37,5 mg (gránulos recubiertos)
Glecaprevir/pibrentasvir	> 45	300/120 mg 1 vez/d (tableta CDF o 6 sobres de gránulos recubiertos)
	30 ≤ 45	250/100 mg (5 sobres de gránulos recubiertos)
	20 ≤ 30	200/80 mg (4 sobres de gránulos recubiertos)
	< 20	150/60mg (3 sobres de gránulos recubiertos)
Sofosbuvir/ledipasvir[b]	≥ 35	90/400 mg (tableta CDF)
	17 a 35	45/200 mg (tableta)
	< 17	33,75/150 mg (sobres de gránulos CDF)

CDF: combinación de dosis fijas.

[a] En casos de cirrosis, se recomienda una duración de 24 semanas para pacientes que hayan sido tratados anteriormente o con cirrosis compensada. Puede considerarse donde se sabe que el genotipo 3 tiene prevalencia alta (>10%).

[b] Para pacientes con infección con genotipos 1, 4, 5 o 6.

tratamiento. El tratamiento de la infección por VHC obliga a considerar las posibles interacciones farmacológicas con los antirretrovirales.

El tratamiento de la infección por VHC con AAD cuando se trata de coinfección con VIH, es tan eficaz como cuando se trata solo de infección por VHC.

Coinfección por VHB y VHC

Las personas con coinfección por virus de la hepatitis B y la hepatitis C presentan riesgo de reactivación del VHB durante y después del tratamiento para el VHC. La evaluación para determinar si está indicado dar tratamiento contra el VHB (y, de ser así, cuándo debe iniciarse), puede prevenir la reactivación del VHB durante el tratamiento del VHC.

Cirrosis

Las personas con cirrosis, incluidas las que han alcanzado una respuesta virológica sostenida, pueden realizarse periódicamente una prueba para detectar carcinoma hepatocelular.

Enfermedad renal crónica

No hay datos suficientes sobre la seguridad y eficacia de administrar sofosbuvir a pacientes con insuficiencia renal grave. Sin embargo, este medicamento está contraindicado en casos de enfermedad renal crónica grave con tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m^3. El tratamiento con glecaprevir/pibrentasvir es eficaz y seguro contra la infección por los seis genotipos principales para los pacientes con enfermedad renal crónica.

Retratamiento después del fracaso terapéutico de un AAD

Para las personas cuyo tratamiento anterior con AAD haya resultado en fracaso terapéutico, actualmente solo hay un tratamiento con AAD pangenotípico aprobado por una autoridad sanitaria de regulación farmacéutica estricta; se trata del que contiene sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.

16.4 Herpes simple

Para las infecciones por virus del herpes simple (HSV) que presentan lesiones sintomáticas puede administrarse tratamiento antiviral episódico o tratamiento de supresión diario para prevenir recurrencias. El aciclovir, valaciclovir y famciclovir son eficaces en ambos casos *(5, 6)*.

Primer episodio genital, adultos, aciclovir 400 mg/vo c/8 h **o** valaciclovir 1 g/vo c/12 h **o** famciclovir 500 mg/vo c/8 h, todos por 7 a 10 d.

Recurrencia, adultos, aciclovir 400 mg/vo c/8 h **u** 800 mg/vo c/12 h **o** valaciclovir 1 g/vo c/12 h **o** famciclovir 500 mg/vo c/12 h, todos por 5 a 10 d.

Supresión crónica en herpes genital recurrente (más de seis episodios anuales; revaluar anualmente): adultos, aciclovir 400 mg/vo c/12 h **o** valaciclovir 500 mg/vo c/12 h **o** famciclovir 500 mg/vo c/12 h, todos por 7 a 10 d.

Mucocutáneo grave: tratamiento inicial con aciclovir 5 mg/kg/iv c/8 h hasta que empiece la regresión de las lesiones; continuar con alguna de las pautas orales hasta la cura de las lesiones *(2)*.

Lesiones mucocutáneas resistentes al aciclovir: sospechar en casos con lesiones persistentes, obtener cultivo viral y hacer evaluar por especialista. Las cepas resistentes al aciclovir son también resistentes a valaciclovir y, frecuentemente, a famciclovir.

Adultos, foscarnet 80-120 mg/kg/iv/d fraccionados en 2 o 3 dosis hasta la mejoría clínica **o** cidofovir 5 mg/kg/iv una vez a la semana **o** tratamiento tópico con trifluridina al 1% cada 8 h **o** cidofovir gel 1% una vez/d **o** imiquimod 5% aplicado 3 veces por semana.

Queratitis herpética *(6)*:[1]
Aciclovir 400 mg/vo 5 veces/d **o** valaciclovir 500 mg/vo 2 veces/d **o** famciclovir 250 mg/vo 2 veces/d, todos por 7 a 10 d. Tópico: ganciclovir gel 0,15% 5 veces/d por 7 d **o** solución de trifluridina 1% una gota c/2 h (9 veces/d) por 7 d.
Encefalitis: aciclovir, adultos, 10 mg/kg/iv c/8 h por 14 a 21 d. Niños ≥ 2 años de edad, 1500 mg/m^2/iv/d fraccionados en 3 dosis (c/8 h); 4 meses a 1 año de edad, 30-45 mg/kg/iv/d fraccionados en 3 dosis (c/8 h). Niños < 1 año de edad 30 mg/kg/d fraccionados en 3 dosis (c/8 h). En todos los casos la duración será de 14 a 21 d.

16.5 Influenza

Presentación clínica no complicada en personas pertenecientes a grupos de riesgo (*7*). Se consideran grupos de riesgo para la influenza pandémica (H1N1) 2009: niños de < 59 meses de edad, en particular, los de < 2 años de edad, embarazadas y mujeres hasta dos semanas después del parto, así como las personas con enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardíaca crónica, enfermedades metabólicas (por ejemplo, diabetes mellitus), enfermedad renal crónica, enfermedad hepática crónica, obesidad (índice de masa corporal ≥ 40), enfermedades neurológicas (como neuromusculares, neurocognitivas o convulsivas), hemoglobinopatías o inmunosupresión debida a infección por VIH, tumores o fármacos; personas en tratamiento crónico con aspirina y ≥ 65 años de edad. Oseltamivir:[2] niños, 2 mg/kg/vo hasta un total de 75 mg c/12 h por 5 d; adultos, 75 mg/vo c/12 h por 5 d. Iniciar el tratamiento lo antes posible.
Presentación clínica progresiva o grave *(7)*

- Todos los pacientes (incluso niños y adolescentes): oseltamivir, niños, 2 mg/kg/vo hasta un total de 75 mg c/12 h por 5 d; adultos 75 mg/vo c/12 h por 5 d. Iniciar el tratamiento lo antes posible. Considerar dosis más altas en casos de pacientes adultos obesos mórbidos: oseltamivir 150 mg/vo c/12 h. Prolongar la duración del tratamiento de los enfermos graves.
- Pacientes con inmunosupresión: oseltamivir, niños, 2 mg/kg/vo hasta un total de 75 mg c/12 h por 5 d; adultos, 75 mg/vo c/12 h por 5 d. Iniciar el tratamiento lo antes posible. Considerar dosis más altas y prolongar la duración del tratamiento.

Virus de la influenza que se sabe o sospecha que tiene resistencia a oseltamivir[2]

Presentación clínica no complicada, progresiva o grave e inmunosupresión: zanamivir dos inhalaciones (5 mg c/u) c/12 h por 5 d. Iniciar el tratamiento lo antes posible.

[1] El objetivo del tratamiento es minimizar el daño del estroma y la cicatrización.
[2] Desde enero del 2010, se ha documentado elevada resistencia a la amantadina y rimantadina de los virus de la influenza estacional A (H1N1) circulantes antes de la influenza pandémica del 2009, influenza A (H3N2) e influenza B.

16.6 Varicela o herpes zóster

Indicado para adolescentes, embarazadas y casos secundarios en niños del mismo domicilio y en todo caso con compromiso del nervio trigémino: aciclovir, adultos, 10 mg/kg/vo (máximo 800 mg) 5 veces/d por 7 d; niños, 20 mg/kg/vo (máximo 800 mg) 4 veces/d por 5 d **o** valaciclovir: adultos, 1 g/vo c/8 h por 7 d; niños de 2 a 18 años de edad, 20 mg/kg/vo (máximo 1000 mg) 3 veces/d por 5 d o famciclovir 500 mg c/8 h por 7 d (evitar su administración a niños).
Pacientes con inmunosupresión o que reciben salicilato: aciclovir, adultos, 1012 mg/kg/iv c/8 h por 7 a 14 d; niños, 500 mg/m^2/iv c/8 h por 7 a 10 d. Infusión muy lenta, mínimo 1 h. En casos de pacientes no graves, dar las opciones orales indicadas para herpes zóster. Neonatos, aciclovir 30 mg/kg/iv c/8 h por 7 a 14 d. (Durante los primeros 15 días de vida la absorción oral del aciclovir es errática.)

16.7 Viruela símica o mpox

Durante el reciente brote internacional de infección por virus de la viruela símica o mpox del clado IIb, fuera de los países endémicos, la Región de las Américas fue la más afectada, con 59 832 casos notificados hacia la tercera semana de agosto del 2023. El brote afectó mayormente a hombres (> 95%), en su mayoría hombres que tiene relaciones sexuales con hombres (> 65% de los casos notificados), de los cuales más de la mitad vive con infección por VIH. La Región presentó la mayor parte de las defunciones secundarias a mpox, de las cuales más del 90% fueron entre hombres con infección por VIH. Por otra parte, el 10% de los casos de la Región tuvieron que ser hospitalizados, ya sea para atender la infección grave o para monitorear la evolución de la infección.
Dada la frecuente coinfección mpox/VIH, es importante evaluar el grado de supresión viral y nivel de linfocitos CD4 de las personas con VIH afectadas por mpox y asegurarse de la supresión viral y reconstitución inmunitaria del tratamiento antirretroviral *(8)*.
No existe un tratamiento específico y el manejo de la enfermedad se centra en aliviar los síntomas y signos, atender las complicaciones y prevenir las secuelas a largo plazo.
Aunque la mayoría de los casos se resuelven tratando, en el hogar, las lesiones de la piel y las mucosas afectadas y mediante la administración de analgésicos comunes, el tratamiento descrito en el cuadro 16.6, con el fármaco tecovirimat, puede contemplarse en los siguientes casos: enfermedad grave *(9–11)* caracterizada por manifestaciones hemorrágicas, gran número de lesiones o lesiones de gran tamaño, linfadenopatía necrotizante u obstructiva (p. ej., de vías respiratorias o urinarias); afectación de varios órganos, como lesiones oculares, encefalitis, miocarditis, sepsis, neumonitis y lesiones nodulares. También puede considerarse en casos de inmunosupresión grave, como los de VIH recién

diagnosticados o de abandono del tratamiento o de falla terapéutica, o de personas con leucemia o neoplasias generalizadas. Asimismo, este tratamiento puede contemplarse en caso de complicaciones por secuelas de estenosis de la faringe, el pene, la uretra, el ano o el recto.

A continuación, figuran las dosis y los modos de administración de tecovirimat, propuesto para el tratamiento de la enfermedad grave por mpox. También se ha utilizado brincidofovir, cidofovir e inmunoglobulinas de vaccinia intravenosas para el tratamiento de mpox grave.

Para controlar el dolor en sitios anatómicos precisos, se recomienda paracetamol vo, antiinflamatorios no esteroideos y anestésicos tópicos, como lidocaína. En caso de dolor más fuerte, se ha propuesto la administración de gabapentina y opiáceos, tomando en consideración el valor de disminuir el dolor frente a los efectos secundarios de los medicamentos (estreñimiento, alteraciones secundarias al uso de opiáceos y riesgo de sobredosis) *(12)*.

Las manifestaciones más graves y su tratamiento sintomático son como sigue:

Proctitis. Los ablandadores de heces, el paracetamol (acetaminofén), los antiinflamatorios no esteroideos y anestésicos tópicos pueden aliviar parcialmente los síntomas, así como baños de asiento en agua tibia. Si el dolor es muy fuerte, se recomienda la hospitalización. Las complicaciones de la proctitis incluyen perforación rectal y abscesos anales, que requieren atención quirúrgica.

Cuadro 16.6 Dosis y vía de administración de tecovirimat para el tratamiento de la enfermedad grave por mpox, según peso corporal

Peso corporal (kg)	Dosis y frecuencia, administración oral[a, b]
6-13	100 mg
13-25	200 mg (1 cápsula)
25-40	400 mg (2 cápsulas)
40-120	600 mg (3 cápsulas)
>120	600 mg (3 cápsulas) cada 8 h
	Dosis y frecuencia, administración intravenosa[c]
< 35	6 mg/kg
35-120	200 mg
>120	300 mg

[a] Cuando no sea posible administrar por vía oral, se recomiendan las dosis de tecovirimat por vía intravenosa que figuran en este mismo cuadro. La duración del tratamiento recomendado es de 14 d.

[b] Todos cada 12 horas, a no ser que se indique lo contrario.

[c] En todos los casos la infusión intravenosa se administrará durante 6 horas.

Lesiones genitales. Pueden evolucionar hacia manifestaciones graves y fimosis, edema del pene y parafimosis, así como afectación uretral y disuria secundaria. Deben tenerse en cuenta la atención del dolor y de las infecciones bacterianas secundarias.

Lesiones orofaríngeas. También pueden ser graves e incluir epiglotitis, edema amigdalino y absceso periamigdalino. Los enjuagues bucales con salmuera cuatro veces al día y el uso de anestésicos locales pueden aliviar los síntomas. De no ser así, los colutorios anestésicos son de utilidad.

16.8 Enfermedad por coronavirus (COVID-19)

Enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2. La atención de la enfermedad[3] se centra en la presentación clínica, que va desde leve, hasta moderada, grave y crítica. Los pacientes con COVID-19 leve deben recibir tratamiento sintomático, como antipiréticos para la fiebre y el dolor, y nutrición y rehidratación apropiadas. A la fecha, no hay pruebas que indiquen que hay efectos adversos graves en pacientes con COVID-19 como consecuencia del uso de antiinflamatorios no esteroideos *(13)*. Para el tratamiento de pacientes con presentación moderada y con mayor riesgo de hospitalización, se recomienda el uso de nirmatrelvir/ritonavir y para los pacientes graves y críticos, baricitinib. Las dosis figuran en el cuadro 16.7, para ambos tratamientos.

Para más información sobre la atención y el tratamiento de la infección por COVID-19, véase:

- Organización Mundial de la Salud. Clinical management of COVID-19: living guideline, 18 August 2023. Ginebra: OMS; 2023. Disponible en: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/372288/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.2-eng.pdf?sequence=1.
- Consideraciones sobre el uso de antivirales, anticuerpos monoclonales y otras intervenciones para el manejo de pacientes con COVID-19 en América Latina y el Caribe, 26 de abril del 2022. Washington D.C.: OPS; 2022. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55799/OPSIMSEIHCOVID19220016_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y.

[3] Para la elaboración de las directrices para la atención del COVID-19, la OPS/OMS utilizó el sistema GRADE (*The Grading of Recommendations Assesment, Development and Evaluation*) que considera la evidencia, el riesgo beneficio, los costos, la preferencia de los pacientes y el contexto de implementación.

Cuadro 16.7 Tratamiento de COVID-19 de presentación moderada y grave, dosis y efectos secundarios[a]

Fármaco	Dosis y consideraciones de administración	Efectos secundarios
Tratamiento de pacientes con presentación moderada y mayor riesgo de hospitalización		
Nirmatrelvir/ ritonavir	Nirmatrelvir: 150 mg/ ritonavir: 100 mg Evaluar si el paciente toma medicamentos que pueden tener interacción con nirmatrelvir/ritonavir. Administrar lo antes posible y en un plazo de 10 días a partir de la aparición de los síntomas.	El ritonavir no debe administrarse con medicamentos como amiodarona (y otros fármacos antiarrítmicos), rifampicina o rivaroxabán. Es posible que otros medicamentos, como los inhibidores de la calcineurina, deban darse en una dosis reducida o requieran una vigilancia estrecha.
Tratamiento de pacientes graves o críticos		
Baricitinib	Adultos: administrar 4 mg/d con eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² por 14 días o hasta el egreso hospitalario. Puede administrarse con corticoesteroides.	No debe administrarse simultáneamente con tocilizumab ni a pacientes con tuberculosis. Tener en cuenta la relación riesgo/beneficio en casos de pacientes con infecciones graves activas. Se debe administrar a pacientes en tratamiento anticoagulante profiláctico. Pueden presentarse trombosis, embolia pulmonar e infecciones graves.

eGFR: tasa de filtración glomerular estimada.

[a] Para la elaboración de directrices para la atención del COVID-19, la OMS/OPS utilizó el sistema GRADE (*The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que considera la evidencia, la relación riesgo-beneficio, los costos, la preferencia de los pacientes y el contexto de las intervenciones.

Referencias – Capítulo 16

1. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV, Cytomegalovirus disease (reviewed on January 11, 2023). Disponible en: https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/cytomegalovirus?view=full.
2. Grupo de estudio del Sida SEIMC (GESIDA). Documento de prevención y tratamiento de infecciones oportunistas y otras coinfecciones en pacientes con infección por VIH. Versión 1.0. Febrero 2022. Disponible en: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2022/03/GUIA_PREVENCION_INFECCIONES_OPORTUNISTAS.pdf.
3. Organización Panamericana de la Salud. Instrumento para el diagnóstico y la atención a pacientes con sospecha de arbovirosis. Washington, D.C.: OPS; 2016. Disponible en https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/31448/9789275319369_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y.
4. Organización Panamericana de la Salud. Directrices para el diagnóstico clínico y el tratamiento del dengue, el chikunguña y el zika. Edición corregida. Washington, D.C.: OPS; 2022. Disponible en https://iris.paho.org/handle/10665.2/55125.
5. Centros para la Prevención y el Control de Enfermedades. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. Atlanta: CDC; 2021. Disponible en https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/default.htm
6. White ML, Chodosh J. Herpes simplex virus keratitis: a treatment guideline - 2014. (Reviewed and endorsed by the Ocular Microbiology and Immunology Group.) Disponible en: https://www.aao.org/education/clinical-statement/herpes-simplex-virus-keratitis-treatment-guideline.
7. Organización Mundial de la Salud. Guidelines for the clinical management of severe illness from influenza virus infections. Ginebra: OMS; 2021. Disponible en: https://apps.who.int/iris/handle/10665/352453.
8. O'Shea J, Filardo TD, Morris SB, Weiser J, Petersen B, Brooks JT. Interim guidance for prevention and treatment of monkeypox in persons with HIV infection — United States, August 2022. MMWR. 2022;71:1023-1028. Disponible en: http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7132e4.
9. Rao AK, Schrodt CA, Nihaj FS, Waltenburg MA, Goldwasser SC, Pharm YY, et al. Interim clinical treatment considerations for severe manifestations of mpox — United States, February 2023. MMWR. 2023;72(9).
10. Centros para la Prevención y el Control de Enfermedades, Biomedical Advanced Research and Development Authority, Office of the Assistant Secretary for Preparedness and Response, Department of Health and Human Services. Expanded access ind protocol: use of tecovirimat (TPOXX®) for treatment of human non-variola orthopoxvirus infections in adults and children. Versión 6.3. 2023:24. Disponible en: https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/pdf/tecovirimat-ind-protocol-cdc-irb.pdf.
11. Organización Mundial de la Salud. El manejo clínico y la prevención y el control de la infección de la viruela símica. Guía provisional de respuesta rápida. Ginebra: OMS; 2022. Disponible en: https://www.who.int/es/publications/i/item/WHO-MPX-Clinical-and-IPC-2022.1.
12. Centros para la Prevención y el Control de Enfermedades. Clinical considerations for pain management of mpox. Updated March 27, 2023. Atlanta: CDC; 2023. Disponible en: https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/clinicians/pain-management.html#print.
13. Organización Mundial de la Salud. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with COVID-19. Ginebra: OMS; 2020. Disponible en: https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/the-use-of-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-(nsaids)-in-patients-with-covid-19.

17. CONTRAINDICACIONES, EFECTOS ADVERSOS E INTERACCIONES DE LOS ANTIVIRALES

Nota: el antecedente de hipersensibilidad al medicamento es una contraindicación para cualquiera de los fármacos de esta lista.

Abacavir

Contraindicaciones: los pacientes con haplotipo HLA-B5*7:01 tienen riesgo de reacción de hipersensibilidad.

Efectos adversos: reacción de hipersensibilidad, con malestar general, erupción cutánea, fiebre y síntomas gastrointestinales. Hipotensión y disfunción respiratoria. No volver a administrar abacavir a pacientes que hayan presentado estos síntomas.

Aciclovir

Efectos adversos: trastornos gastrointestinales, exantema, cefalea. Por vía intravenosa, flebitis e inflamación local, así como alteraciones reversibles de la función renal. Raramente, síntomas de encefalopatía (temblores, alucinaciones, convulsiones y coma).

Interacción con:

- Interferón: aumenta la neurotoxicidad de aciclovir.
- Meperidina: aumenta el efecto de meperidina.
- Metotrexato: disminuye la excreción renal y aumenta el efecto de metotrexato.
- Probenecid: disminuye la excreción renal de aciclovir.

Adefovir

Contraindicaciones: administrar con cautela a individuos con insuficiencia renal.

Efectos adversos: astenia, náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, cefalea, prurito, erupción cutánea. Puede ser nefrotóxico y producir acidosis láctica.

Interacción con:

- Fármacos nefrotóxicos (aminoglucósidos, anfotericina B, cidofovir, foscarnet, pentamidina, cisplatino, probenecid, sulfinpirazona y vancomicina): aumenta la toxicidad renal.
- Ibuprofeno: aumenta la concentración de adefovir.

Atazanavir

Contraindicaciones: anormalidades de la conducción cardíaca, erupción cutánea, hiperbilirrubinemia, nefro y colelitiasis.

Efectos adversos: hiperbilirrubinemia indirecta, ictericia, prolongación del intervalo PR, bloqueo auriculoventricular sintomático, litiasis renal.

Interacción con:

- Anticonceptivos hormonales con base de estrógenos: aconsejar uso de otros métodos anticonceptivos o método adicional.
- Astemizol/terfenadina: no administrar conjuntamente.

Atazanavir (cont.)

Interacción con: (cont.)

- Bepridil: podría aumentar las concentraciones de bepridril y producir reacciones graves o que ponen en peligro la vida.
- Buprenorfina: ajustar las dosis de buprenorfina, según proceda.
- Carbamazepina: puede aumentar la concentración de carbamazepina y reducir la del atazanavir (especialmente con ritonavir).
- Cisaprida: no administrar conjuntamente. Riesgo de reacciones graves o que ponen en peligro la vida (arritmia cardíaca).
- Claritromicina: la administración de atazanavir no reforzado aumenta la exposición tanto de atazanavir como de claritromicina y reduce la exposición del metabolito activo claritromicina 14-OH en 70%.
- Etravirina: no administrar conjuntamente. La administración de atazanavir/ritonavir reduce el nivel de atazanavir y aumenta el de etravirina.
- Dihidroergotamina: no administrar conjuntamente. Riesgo de reacciones graves o que ponen en peligro la vida (ergotismo).
- *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan): no administrar conjuntamente. Se espera una disminución significativa de las concentraciones de atazanavir, incluso a niveles subóptimos.
- Midazolam:
  - parenteral: administrar con cautela donde pueda controlarse clínicamente y proporcionarse atención médica en caso de depresión respiratoria o sedación prolongada o ambas.
  - oral: contraindicado. Riesgo de reacciones graves o que ponen en peligro la vida, como depresión respiratoria o sedación prolongada.
- Omeprazol y otros inhibidores de la bomba de protones: contraindicados. Reducen la absorción y efectos del atazanavir.
- Pimozida: no administrar conjuntamente. Riesgo de reacciones graves o que ponen en peligro la vida (arritmia cardíaca).
- Salmeterol: no se recomienda administrar conjuntamente. Puede aumentar significativamente la exposición a salmeterol y aumentar la incidencia de efectos sistémicos, por ejemplo, prolongación del intervalo QT, palpitaciones y otros.
- Sildenafilo: podría aumentar la concentración de sildenafilo y producir efectos adversos, como hipotensión, trastornos visuales y priapismo.
- Sinvastatina/lovastatina: no administrar conjuntamente. Riesgo de reacciones graves, como miopatía, incluso, rabdomiolisis.
- Tenofovir: reduce la concentración de atazanavir. Siempre debe usarse atazanavir potenciado con ritonavir; controlar la función renal.

Cidofovir

Contraindicaciones: administración de otros fármacos nefrotóxicos; evitarlo en embarazo y lactancia, si hay otras opciones.

Efectos adversos: por vía intravenosa puede ser nefrotóxico, producir neutropenia y acidosis metabólica. Puede causar uveítis, iritis e hipotonía ocular. Su uso tópico en concentraciones > 3% puede producir irritación local y ulceración.

Interacción con:

- Aminoglucósidos, anfotericina B, antiinflamatorios no esteroideos, foscarnet, líquidos de contraste, pentamidina (intravenosa): aumentan el riesgo de lesión renal. No debe tomarse el antiviral hasta después de siete días de finalizado el tratamiento con estos fármacos.
- Zidovudina: aumenta la toxicidad de la zidovudina en la médula ósea.

Daclastavir

Contraindicaciones: administración en combinación con fármacos que inducen fuertemente el CYP3A (pérdida de eficacia), incluidos anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina), antibacterianos (rifampicina) y productos a base de hierbas (hierba de San Juan). No se recomienda la administración concomitante de amiodarona en combinación con sofosbuvir por riesgo de bradicardia sintomática grave. En el caso de pacientes que toman amiodarona y no tienen otras opciones de tratamiento, se debe considerar asesoramiento sobre el riesgo de bradicardia sintomática grave y la monitorización cardíaca en el ámbito hospitalario durante las primeras 48 horas de la administración concomitante, seguida de una observación ambulatoria estrecha de la frecuencia cardíaca.

Efectos adversos: no hay datos sobre el uso de daclatasvir por sí solo. La administración conjunta con sofosbuvir puede causar cefalea y fatiga. Hay riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes con infección concomitante por VHC y VHB y sin tratamiento antiviral contra el VHB. Algunos casos han resultado en hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte. También se ha notificado la reactivación del VHB en pacientes que reciben inmunosupresores.

Interacción con:

- Digoxina: aumenta el nivel de digoxina. Monitorizar niveles séricos de digoxina y ajustar la dosis.
- Inhibidores de proteasa: aumentan la concentración del daclatasvir.
- Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa: reducen la concentración del daclatasvir.
- Inhibidores de CYP3A (claritromicina, itraconazol, ketoconazol, voriconazol): aumentan la concentración del daclatasvir.
- Inductores del CYP3A (dexametasona, nafcilina, rifapentina): reducen la concentración del daclatasvir.
- Estatinas (atorvastatina, fluvastatina, otros): aumenta la concentración de las estatinas.

Darunavir

Interacción con:

- Amiodarona/dronedarona: no administrar conjuntamente. Puede aumentar las concentraciones de amiodarona.
- Astemizol/terfenadina: no administrar conjuntamente. Puede aumentar las concentraciones de astemizol y producir reacciones graves o que ponen en peligro la vida, como arritmias cardíacas.
- Cisaprida: no administrar conjuntamente. Puede aumentar las concentraciones de cisaprida y producir reacciones graves o que ponen en peligro la vida, como arritmias cardíacas.
- *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan): no administrar conjuntamente. Puede producir disminución significativa de las concentraciones de darunavir, incluso a niveles subóptimos.
- Midazolam (parenteral): administrar donde pueda controlarse clínicamente y proporcionarse atención médica en caso de depresión respiratoria o sedación prolongada o ambas.
- Pimozida: no administrar conjuntamente. Puede aumentar las concentraciones de pimozida y producir reacciones graves o que ponen en peligro la vida.
- Rifampicina/rifapentina: reducen significativamente las concentraciones de darunavir y, por ende, su efecto terapéutico.
- Salmeterol: puede aumentar la concentración de salmeterol y el riesgo de efectos cardiovasculares adversos.
- Sildenafilo: contraindicado en caso de hipertensión arterial pulmonar. En caso de disfunción eréctil, potencial interacción; es necesario controlar los efectos adversos asociados con el inhibidor de la PDE5.
- Sinvastatina/lovastatina: no administrar conjuntamente. Se espera un aumento significativo de las concentraciones de sinvastatina y lovastatina, que puede producir miopatía e, incluso, rabdomiolisis.

Efavirenz

Efectos adversos: mareo, cefalea, insomnio, dificultad para concentrarse, pesadillas y alucinaciones que suelen desaparecer en 2 a 4 semanas. Erupción cutánea. Aumento de transaminasas.

Interacción con:

- Atazanavir/ritonavir: no se recomienda la administración conjunta con atazanavir no reforzado.
- Carbamazepina: reduce los niveles de carbamazepina y efavirenz. Considerar otro tratamiento anticonvulsivo.
- Claritromicina: reduce los niveles de claritromicina. Posible erupción cutánea. No requiere reajustar la dosis de efavirenz.
- Clopidogrel: puede aumentar la cantidad de metabolito activo del clopidogrel y la exposición a efavirenz.

Efavirenz (cont.)

Interacción con: (cont.)

- Fenitoína, fenobarbital: podría aumentar o reducir las concentraciones de fenitoína, fenobarbital y efavirenz.
- *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan): contraindicado. Reduce significativamente las concentraciones de efavirenz, incluso a niveles subóptimos.
- Metadona y otros opiáceos: disminuye el efecto de la metadona, lo que lleva a aumentar la dosis.
- Pimozida: podría inhibir el metabolismo de la pimozida, con potencial de efectos adversos graves o que ponen en riesgo la vida (arritmias cardíacas).
- Rifapentina: podría reducir las concentraciones de ambos medicamentos.
- Rifampicina: reduce los niveles de efavirenz, aunque la interacción no es estadísticamente significativa.
- Ritonavir: aumenta los niveles de ambos medicamentos y la frecuencia de efectos adversos (mareo, náusea, parestesia, elevación de enzimas hepáticas).
- Warfarina: podría aumentar o disminuir la concentración de warfarina; puede requerirse reajustar la dosis de warfarina.

Emtricitabina

Contraindicaciones: hipersensibilidad demostrada a alguno de los componentes de los productos.

Efectos adversos: los más comunes son dolor de cabeza, diarrea, náuseas, fatiga, mareos, depresión, insomnio, sueños anormales, erupción cutánea, dolor abdominal, astenia, aumento de la tos y rinitis e hiperpigmentación cutánea en pacientes pediátricos. También se han observado acidosis láctica y hepatotoxicidad (hepatomegalia y esteatosis); lipodistrofia y síndrome de reconstitución inmunitaria.

Se recomienda reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Interacción con:

- Adefovir y sulfadiazina: pueden potencializar la nefrotoxicidad.
- Flucitosina: puede aumentar toxicidad hematológica.

Entecavir

Contraindicaciones: no se recomienda para paciente con coinfección por VIH, a no ser que reciba terapia antiviral de gran actividad.

Efectos adversos: dolor de cabeza, fatiga, mareos y náuseas. Exacerbación aguda grave de la infección por el virus de la hepatitis B después de la interrupción del tratamiento. Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis.

Interacción con:

- Medicamentos de excreción primariamente renal, entre ellos antimicrobianos (cefalexina imipenem, meropenem, gentamicina y otros) y antivirales (aciclovir, cidofovir, oseltamivir, valaciclovir y otros), que pueden elevar la concentración de ambos medicamentos. Se recomienda monitorizar la función renal.

Famciclovir

Efectos adversos: cefalea, náusea, diarrea.

Foscarnet

Efectos adversos: cefalea, náusea, vómito, fatiga, anemia, úlcera genital, alteraciones de la función renal (puede requerir diálisis), hipocalcemia e hipercalcemia, hipofosfatemia e hiperfosfatemia, hipopotasemia e hipomagnesemia y síntomas atribuibles a alteraciones del sistema nervioso.

Interacción con:

- Anfotericina B, aminoglucósidos, pentamidina: aumentan el riesgo de lesión renal.
- Pentamidina: mayor riesgo de hipocalcemia.
- Zidovudina: mayor riesgo de anemia.

Ganciclovir

Efectos adversos: fiebre, cefalea, exantema, flebitis, confusión, alteraciones de la función hepática y renal, trombocitopenia y granulocitopenia (generalmente reversible, aunque en ocasiones causa supresión de la médula ósea). En pacientes con retinitis por citomegalovirus, desprendimiento de retina.

Interacción con:

- Ciclosporina: aumenta el nivel de la ciclosporina.
- Didanosina: aumenta el nivel de la didanosina.
- Imipenem: aumenta la neurotoxicidad del imipenem.
- Probenecid: disminuye la excreción y aumenta la toxicidad renal.

Glecaprevir

Contraindicaciones: pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (escala de Child-Pugh B o C) o aquellos con antecedentes de descompensación hepática previa; administración conjunta con atazanavir y rifampicina.

Efectos adversos: dolor de cabeza y fatiga; riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes con coinfección por VHC y VHB; riesgo de descompensación/falla hepática en pacientes con evidencia de enfermedad hepática avanzada.

Interacción con:

- Rifampina: reduce la concentración del glecaprevir/pibentrasvir; está contraindicada la administración conjunta de estos antivirales.
- Atazanavir: aumenta la concentración del glecaprevir/pribentasvir; está contraindicada la administración conjunta de estos antivirales.
- Carbamazepina, efavirenz y hierba de San Juan: disminuyen las concentraciones de glecaprevir/pibrentasvir.
- Darunavir, lopinavir, ritonavir: aumentan la concentración del glecaprevir/pibentrasvir.

Glecaprevir (cont.)

Interacción con: (cont.)

- Digoxina: aumenta la concentración de digoxina. Monitorizar la concentración de digoxina y ajustar la dosis, de ser necesario.
- Estatinas: aumenta la concentración de las estatinas, que puede aumentar el riesgo de miopatía. No se recomienda administrar junto con atorvastatina, lovastatina o simvastatina. Las demás estatinas necesitan ajuste de la dosis.

Interferón

Contraindicaciones: hipersensibilidad, cardiopatía grave o historia de enfermedad cardíaca, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, plaquetopenia; neutropenia, convulsiones o trastornos funcionales del sistema nervioso central no controlados.
Efectos adversos (interferón alfa): puede producir síntomas tipo gripal. En dosis altas o uso prolongado puede producir mialgia, fatiga, pérdida de peso, alopecia, mayor susceptibilidad a enfermedades bacterianas, alteraciones psiquiátricas (ansiedad, excitación, depresión), hipotiroidismo o hipertiroidismo, disminución de la audición y supresión de la médula ósea. Puede exacerbar la tiroiditis y la hepatitis crónica autoinmune.

Interacción con:

- Teofilina: aumenta los niveles de teofilina.
- Vidarabina: aumenta la toxicidad de vidarabina.

Lamivudina

Efectos adversos: raramente, cefalea, náusea y mareo.

Ledipasvir

Contraindicaciones: administración con rosuvastatina y productos a base de hierbas (hierba de San Juan).
Efectos adversos: riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes con coinfección por VHC y VHB y sin tratamiento antiviral contra el VHB. Algunos casos han resultado en hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte. También se ha notificado la reactivación del VHB en pacientes que reciben inmunosupresores.

Interacción con:

- Agentes reductores de ácido (magnesio, famotidina, omeprazol, otros): disminuyen la concentración de ledipasvir.
- Rosuvastatina: aumenta la concentración de rosuvastatina.
- Ritonavir: disminuye la concentración de ledipasvir.
- Rifabutina o rifapentina: disminuyen la concentración de ledipasvir.

Lopinavir/ritonavir

Contraindicaciones: hipersensibilidad, insuficiencia hepática grave.

Efectos adversos: hipersensibilidad, insuficiencia hepática grave. Intolerancia gastrointestinal; náusea, vómito, diarrea; astenia, hiperlipidemia (en especial hipertrigliceridemia), aumento de transaminasas, prolongación del intervalo PR de primer grado, prolongación del intervalo QT y torsades de pointes.

Interacción con:

- Abacavir, bupropión, metadona, voriconazol, zidovudina: puede disminuir la concentración de estos fármacos.
- Alfentanilo, alprazolam, bloqueadores del canal del calcio, carbamazepina, claritromicina, clonazepam, dexametasona, diazepam, digoxina, disapiramida, dronabinol, efavirenz, eritromicina, estazolam, fentanil, flurazepam, ketoconazol, lidocaína, loratadina, lovastatina, midazolam/triazolam, nefazodona, prednisona, quinina, rifampicina, rifabutina, saquinavir, tamoxifeno, tenofovir, trazodona, vinblastina, vincristina, warfarina: aumenta los niveles de estos fármacos.
- Amiodarona, amitriptilina, bepridil, clomipramina, clorpromazina, desipramina, fenitoína, fluoxetina, haloperidol, hidrocodona, ibuprofeno, imipramina, indometacina, lanzoprazol, losartán, maprotilina, metanfetamina, metoprolol, omeprazol, oxicodona, paroxetina, pindolol, propranolol, risperidona, sildenafilo, timolol, tolbutamida, tramedol: aumenta moderadamente los niveles de estos fármacos.
- Atovacuona: disminuye la concentración de atovacuona.
- Carbamazepina, dexametazona, efavirenz, fenitoína, fenobarbital: disminuyen el nivel de lopinavir.
- Dronedarona, anticonceptivo hormonal con base de estrógenos: utilizar otros métodos anticonceptivos o métodos adicionales.
- Etinilestradiol: recomendar otro método anticonceptivo.
- *Hypericum perfuratum* (hierba de San Juan): contraindicada la administración conjunta. Disminuye significativamente las concentraciones de lopinavir, incluso a niveles subóptimos.
- Metadona y buprenorfina: ajustar las dosis de metadona y buprenorfina, según proceda.
- Rifampicina, rifapentina: disminuyen la concentración de lopinavir/ritonavir.
- Salmeterol: no se recomienda la administración conjunta. Puede aumentar las concentraciones de salmeterol, con aumento del riesgo de efectos cardiovasculares adversos.
- Tenofovir: controlar función renal.

Oseltamivir

Contraindicaciones: seguridad y eficacia no establecidas para niños < 1 año de edad.
Efectos adversos: náuseas y vómitos.
Interacción con:

- Clorpropamida, metotrexato, fenilbutazona: precaución con estos fármacos, que tienen estrecho margen terapéutico y comparten la misma vía de eliminación con el oseltamivir.
- Efavirenz, etravirina, atazanavir/ritonavir y dolutegravir: no administrar conjuntamente con oseltamivir.
- *Hypericum perfuratum* (hierba de San Juan): contraindicada la administración conjunta. Disminuye significativamente las concentraciones de lopinavir, incluso a niveles subóptimos.

Pibrentasvir

Contraindicaciones: pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (escala de Child-Pugh B o C) o aquellos con antecedentes de descompensación hepática previa; administración con atazanavir y rifampicina.
Efectos adversos: dolor de cabeza y fatiga, riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes con coinfección por VHC y VHB y riesgo de descompensación/falla hepática en pacientes con evidencia de enfermedad hepática avanzada.
Interacción con:

- Rifampina: reduce la concentración de glecaprevir/pibentrasvir (coadministración contraindicada).
- Atazanavir: aumenta la concentración del glecaprevir/pribentasvir (coadministración contraindicada).
- Carbamazepina, efavirenz y hierba de San Juan: disminuyen las concentraciones de glecaprevir/pibrentasvir.
- Darunavir, lopinavir, ritonavir: aumenta la concentración del glecaprevir/pribentasvir.
- Digoxina: aumenta la concentración de digoxina; monitorizar este medicamento y ajustar la dosis, de ser necesario.
- Estatinas: aumento de la concentración de estatinas, que puede aumentar el riesgo de miopatía. No se recomienda la administración con atorvastatina, lovastatina o simvastatina. Las demás estatinas necesitan ajuste de la dosis.

Ribavirina

Contraindicaciones: insuficiencia renal crónica (Clcr < 50 ml/min. o hemodiálisis); insuficiencia hepática grave o cirrosis descompensada; hemoglobinopatía; antecedente de enfermedad cardíaca grave preexistente. Niños y adolescentes: enfermedad o historia de enfermedad psiquiátrica grave. Embarazo y lactancia.
Efectos adversos: según la vía de administración, puede producir anemia hemolítica (vía sistémica) o insuficiencia respiratoria aguda en niños o adultos con bronquitis espasmódica (en aerosol).

Ribavirina (cont.)

Interacción con:

- Digitálicos: potencian el efecto de ribavirina.
- Interferón: administrada por vía oral junto con interferón puede producir tos, prurito y exantema.
- Zidovudina: contraindicada. Aumenta el riesgo de anemia.

Rimantadina

Contraindicaciones: insuficiencia renal (se puede disminuir la dosis); embarazo.

Efectos adversos: anorexia y náusea. Raramente, alteraciones del sistema nervioso.

Interacción con:

- Aspirina, paracetamol: puede disminuir los niveles de rimantadina.
- Cimetidina: puede elevar los niveles de rimantadina.

Ritonavir

Contraindicaciones: función hepática descompensada.

Efectos adversos: náuseas, vómito, alteración del gusto, parestesia periférica y peribucal, hepatitis y pancreatitis. Aumento del ácido úrico y de la creatinina fosfoquinasa.

Interacción con:

- Amitriptilina, carbamazepina, claritromicina, dexametasona, diltiazem, fluoxetina, haloperidol, ketoconazol, nortriptilina, paroxetina: aumenta los niveles de estos fármacos.
- Midazolam parenteral: administrar con precaución y en unidad de cuidados intensivos, por riesgo de depresión respiratoria o sedación prolongada.
- Metadona, morfina, teofilina, warfarina: disminuye los niveles de estos fármacos.
- Sildenafilo: aumenta el nivel de sildenafilo.

Sofosbuvir

Contraindicaciones: administración concomitante de amiodarona en combinación con otro antiviral de acción directa por el riesgo de bradicardia sintomática grave. En el caso de los pacientes que toman amiodarona y que no tienen otras opciones de tratamiento, considerar asesoramiento sobre el riesgo de bradicardia sintomática grave y la monitorización cardíaca en ambiente hospitalario durante las primeras 48 horas de la administración conjunta, seguida de una estrecha monitorización ambulatoria de la frecuencia cardíaca.

Efectos adversos: cefalea y fatiga. Riesgo de reactivación del VHB en pacientes con coinfección por VHC y VHB y sin tratamiento antiviral contra el VHB. Algunos casos han resultado en hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte. También se ha notificado la reactivación del VHB en pacientes que reciben inmunosupresores.

Interacción con:

- Agentes reductores de ácido (magnesio, famotidina, omeprazol, otros): disminuyen la concentración de ledipasvir.
- Anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, otros): la carbamazepina es un potente inductor de la glucoproteína-P y puede disminuir significativamente las concentraciones de sofosbuvir.

Sofosbuvir (cont.)

Interacción con: (cont.)

- Rosuvastatina: aumenta la concentración de rosuvastatina.
- Ritonavir: disminuye la concentración de ledipasvir.
- Rifabutina o rifapentina: disminuyen la concentración de ledipasvir.

Telbivudina

Contraindicaciones: no administrar en combinación con interferón pegilado alfa-2a debido al aumento del riesgo de neuropatía periférica.

Efectos adversos: fatiga, aumento de la creatina quinasa, cefalea, tos, diarrea, dolor abdominal, náuseas, dolor faringolaríngeo, artralgia, pirexia, erupción cutánea, dolor de espalda, mareos, mialgia, aumento de la alanina aminotransferasa, dispepsia, insomnio y distensión abdominal. Acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis. Miopatía, neuropatía periférica, cuyo riesgo aumenta cuando se usa en combinación con interferones alfa. Exacerbación aguda grave de la hepatitis B después de la interrupción del tratamiento.

Interacción con:

- Interferón alfa-2a pegilado: aumenta el riesgo de neuropatía periférica.
- Eritromicina, cloroquina, hidroxicloroquina y estatinas: vigilar por signos de miopatía.
- Metformina y antirretrovirales: vigilar por señales de acidosis láctica y hepatomegalia grave con esteatosis.

Tenofovir

Contraindicaciones: insuficiencia renal (depuración de creatinina < 50 ml/min).

Valaciclovir

Efectos adversos: trastornos gastrointestinales, exantema, cefalea, alucinaciones, confusión y otros síntomas similares a los del aciclovir. Los pacientes con inmunosupresión tratados en forma crónica con dosis altas pueden presentar púrpura trombótica trombocitopénica y síndrome urémico-hemolítico.

Valganciclovir

Contraindicaciones: hipersensibilidad a valganciclovir o ganciclovir. No administrar si el recuento absoluto de neutrófilos es < 500 cél./µl, el recuento de plaquetas es < 25 000/µl o la hemoglobina es < 8 g/dl. Úsese con precaución en pacientes con citopenias preexistentes y que reciben fármacos mielosupresores o irradiación. Potencialmente teratogénico y mutagénico.

Efectos adversos: diarrea, pirexia, náuseas, temblores, neutropenia, anemia, rechazo del injerto, trombocitopenia y vómitos. Efectos hematológicos: leucopenia grave, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, depresión de la médula ósea y anemia aplásica. Puede causar inhibición temporal o permanente de la espermatogénesis. Puede darse insuficiencia renal aguda en pacientes de edad avanzada.

Valganciclovir (cont.)

Interacción con:

- Zidovudina: aumenta el riesgo de neutropenia y anemia.
- Probenecid: puede aumentar los niveles de valganciclovir.
- Micofenolato de mofetilo (MMF): puede aumentar las concentraciones de ganciclovir y los niveles de metabolitos de MMF.
- Didanosina: Puede aumentar las concentraciones de didanosina.

Velpatasvir

Contraindicaciones: no se recomienda la administración concomitante de amiodarona con velpatasvir en combinación con sofosbuvir por el riesgo de bradicardia sintomática grave. En caso de pacientes que toman amiodarona y que no tienen otras opciones de tratamiento, considerar asesoramiento sobre el riesgo de bradicardia sintomática grave y monitorización cardíaca en el ámbito hospitalario durante las primeras 48 horas de la administración concomitante, seguida de una estrecha monitorización ambulatoria de la frecuencia cardíaca.

Efectos adversos: cefalea y fatiga. Riesgo de reactivación del VHB en pacientes con coinfección por VHC y VHB y sin tratamiento antiviral contra el VHB. Algunos casos han resultado en hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte. También se ha notificado la reactivación del VHB en pacientes que reciben inmunosupresores.

Interacción con:

- Agentes reductores de ácido (magnesio, famotidina, omeprazol, otros): disminuyen la concentración de velpatasvir.
- Anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, otros): disminuyen las concentraciones de sofosbuvir y velpatasvir.
- Estatinas: aumenta la concentración de rosuvastatina y atorvastatina.
- Ritonavir: disminuye la concentración de velpatasvir.
- Rifabutina o rifapentina: disminuyen la concentración de ledipasvir.
- Hierba de San Juan: disminuye la concentración de velpatasvir.

Zanamivir

Efectos adversos: molestias en la cavidad nasal y faríngea, así como broncoespasmo en pacientes con asma.

17

Bibliografía – Capítulo 17

University of Liverpool. HIV drug interactions [Internet]. Disponible en: www.hiv-druginteractions.org.

18. RIESGO DEL USO DE ANTIMICROBIANOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

La prescripción de un medicamento durante la gestación requiere atención especial por la posible inducción de anomalías congénitas o teratogénesis *(1)*. La teratogénesis se define como cualquier alteración morfológica, bioquímica o funcional inducida en el feto durante el embarazo, que se detecte durante la gestación, en el nacimiento o con posterioridad. Pueden distinguirse alteraciones mayores o menores, reversibles o irreversibles *(2)*. Por ello, como primera medida para evitar la teratogénesis, se recomienda que las intervenciones no sean farmacológicas y, en caso de requerirse la prescripción de un fármaco, se administre aquel sobre el cual haya amplia experiencia de uso y un buen perfil de seguridad *(3, 4)*. La teratogénesis es más probable durante el primer trimestre de la gestación, ya que en la fase embrionaria se forman la mayoría de los órganos; no obstante, durante el segundo y el tercer trimestre, los fármacos también pueden generar anomalías morfológicas de menor gravedad, al alterar el desarrollo funcional de órganos y tejidos e inducir complicaciones en el parto *(5)*.

Los antimicrobianos se encuentran entre los fármacos más utilizados durante el embarazo. La prevalencia de su prescripción a las mujeres embarazadas oscila entre 20% y 40% *(6)*. Por ello, en la práctica clínica habitual, quienes prescriben deben valorar el riesgo de administrar el agente antimicrobiano frente a su beneficio *(7)*.

Existen diferentes sistemas de clasificación del riesgo teratogénico potencial, pero, en cualquier caso, la prescripción de un fármaco requiere de una valoración por parte del profesional facultativo *(1, 4, 7, 8)*. La clasificación de los medicamentos en categorías según su potencial teratogénico puede diferir entre distintos sistemas *(8, 9)*. En el 2014, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por su sigla en inglés) sustituyó su sistema basado en categorías (A, B, C, D, X) y utilizado en versiones anteriores de esta guía, debido a que generaba confusión entre los usuarios. Esa clasificación fue remplazada por una descripción narrativa que agrega un nuevo apartado con los riesgos reproductivos potenciales para hombres y mujeres. Por su parte, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por su sigla en inglés) publicó en el 2008 la información disponible y las recomendaciones de uso de los medicamentos en el embarazo y la lactancia, que se incluye en las fichas técnicas de los medicamentos autorizados, para que el facultativo valore la relación beneficio/riesgo de forma individualizada en cada caso concreto *(1, 4, 8)*. Igualmente, la base de datos TGA (*Prescribing medicines in pregnancy database*) elaborada por el gobierno australiano clasifica los medicamentos en siete categorías, según el riesgo teratogénico *(10)*.

Luego de analizar los sistemas anteriores, para esta edición de la guía de *Tratamiento de las enfermedades infecciosas*, se optó por utilizar la clasificación ofrecida por Micromedex®. Esta contiene una base de datos muy amplia, que tiene por objeto proporcionar al personal clínico información rápida y fiable para la toma de decisiones en el punto de atención, entre ellas, las relacionadas con los riesgos que presentan los fármacos durante el embarazo y la lactancia. En el cuadro 18.1, a continuación, figuran las categorías de la clasificación de los fármacos administrados durante el embarazo, según riesgo teratogénico, como figuran en la base de datos Micromedex®. En el cuadro 18.2 se presenta una clasificación similar pertinente a la administración de medicamentos durante la lactancia.

Cuadro 18.1 Clasificación de los fármacos administrados durante el embarazo, según riesgo teratogénico

Categoría 1: riesgo fetal mínimo. Hay amplia evidencia de que este medicamento presenta un riesgo mínimo cuando se administra a mujeres embarazadas.

Categoría 2: no puede excluirse riesgo fetal. La evidencia actual no es concluyente o es inadecuada para evaluar si existe riesgo fetal al ser administrado a mujeres embarazadas.

Categoría 3: puede tener riesgo para el feto si se usa durante el embarazo. Los datos de estudios en animales o sobre los mecanismos de acción del fármaco, respaldan el potencial de riesgo generado.

Categoría 4: daño fetal demostrado. La evidencia muestra que estos fármacos pueden generar anomalías o riesgos al feto durante el embarazo. De ser posible, habrá de prescribirse otro medicamento. En caso de que el fármaco sea administrado a mujeres en edad fértil, advertir sobre la posibilidad de riesgo teratogénico.

Categoría 5: contraindicado. Evitar el uso de este medicamento durante el embarazo y sustituirlo por otra opción terapéutica. La evidencia muestra anomalías o riesgos fetales cuando se administra a mujeres embarazadas. En caso de que este fármaco sea administrado a mujeres en edad fértil, advertir sobre la posibilidad de riesgo teratogénico.

Cuadro 18.2 Clasificación de los fármacos administrados durante la lactancia, según riesgo para el lactante

Categoría 1: no se puede descartar el riesgo infantil. La evidencia o el consenso de expertos, o ambos, no es concluyente o es inadecuado para determinar si presenta riesgo para el lactante. Se debe valorar los posibles beneficios del tratamiento farmacológico sobre los posibles riesgos potenciales de administrar el medicamento durante la lactancia.

Categoría 2: se ha demostrado que presenta riesgo infantil. La evidencia o el consenso de expertos, o ambos, muestran efectos nocivos para el lactante. Se debe prescribir otro medicamento u opción terapéutica o recomendar a la paciente que interrumpa la lactancia.

Categoría 3: riesgo infantil mínimo. Hay amplia evidencia o consenso de expertos que respalda que el riesgo para el niño de administrar este medicamento durante la lactancia es mínimo.

Categoría 4: riesgo posible. La evidencia disponible sugiere que este medicamento puede alterar la producción o composición de la leche. En caso de no contar con otra alternativa terapéutica, vigilar al lactante para detectar posibles efectos adversos e ingesta adecuada de la leche.

A continuación, en el cuadro 18.3, se encuentra la lista alfabética de fármacos antimicrobianos, por categoría de fármaco, el potencial riesgo teratogénico al administrarlos durante el embarazo y los riesgos que pueden surgir durante la lactancia, según los criterios de Micromedex®.

Cuadro 18.3 Fármacos antimicrobianos, por categoría de fármaco y riesgos de su administración durante el embarazo y la lactancia

Antibacterianos		
Fármaco	**Factor de riesgo en el embarazo**	**Categoría de riesgo en la lactancia**
Aminoglucósidos		
Amikacina	3	1
Estreptomicina	4	3
Gentamicina	3	3
Kanamicina	4	3
Neomicina	3	1
Paromomicina	2	1
Tobramicina	3	1

Cuadro 18.3 Fármacos antimicrobianos, por categoría de fármaco y riesgos de su administración durante el embarazo y la lactancia (cont.)

Antibacterianos (cont.)		
Fármaco	**Factor de riesgo en el embarazo**	**Categoría de riesgo en la lactancia**
Betalactámicos		
Penicilinas naturales		
Penicilina G	2	1
Penicilina V	2	1
Penicilinas resistentes a penicilinasa		
Cloxacilina	2	3
Meticilina	2	3
Oxacilina	2	3
Aminopenicilinas		
Amoxicilina	2	1
Amoxicilina/ácido clavulánico	2	3
Ampicilina	2	3
Carboxipenicilinas		
Ticarcilina	1	3
Ureidopenicilinas		
Piperacilina/ tazobactam	1	3
Cefalosporinas		
Primera generación		
Cefadroxilo	2	3
Cefalexina	2	3
Cefalotina	2	3
Cefazolina	2	3
Cefradina	2	1

Cuadro 18.3 Fármacos antimicrobianos, por categoría de fármaco y riesgos de su administración durante el embarazo y la lactancia (cont.)

Antibacterianos (cont.)		
Fármaco	**Factor de riesgo en el embarazo**	**Categoría de riesgo en la lactancia**
Cefalosporinas (cont.)		
Segunda generación		
Cefaclor	2	1
Cefmetazol	2	1
Cefonicida	2	1
Ceforanida	2	1
Cefotetan	2	1
Cefprozilo	2	3
Cefoxitina	2	3
Cefuroxima	2	3
Loracarbef	2	1
Tercera generación		
Cefdinir	2	1
Cefditoreno	2	3
Cefixima	2	1
Cefoperazona	2	1
Cefotaxima	2	3
Ceftazidima	2	3
Ceftibuteno	2	1
Ceftriaxona	2	3
Ceftizoxima	2	1
Moxalactam	2	3
Cuarta generación		
Cefepima	2	3
Cefpiroma	...	...

Cuadro 18.3 Fármacos antimicrobianos, por categoría de fármaco y riesgos de su administración durante el embarazo y la lactancia (cont.)

Antibacterianos (cont.)		
Fármaco	**Factor de riesgo en el embarazo**	**Categoría de riesgo en la lactancia**
Cefalosporinas (cont.)		
Quinta generación		
Ceftarolina	2	1
Carbapenemes		
Doripenem	2	1
Ertapenem	2	1
Imipenem/cilastatina	2	1
Meropenem	2	1
Monobactames		
Aztreonam	2	1
Glucopéptidos		
Teicoplanina	2	1
Vancomicina	2	1
Lipopéptidos		
Daptomicina	2	1
Lipoglucopéptidos		
Dalbavancina	2	1
Oritavancina	2	1
Telavancina	2	1
Lincosamidas		
Clindamicina	2	1
Lincomicina	2	1

Cuadro 18.3 Fármacos antimicrobianos, por categoría de fármaco y riesgos de su administración durante el embarazo y la lactancia (cont.)

Antibacterianos (cont.)		
Fármaco	**Factor de riesgo en el embarazo**	**Categoría de riesgo en la lactancia**
Macrólidos		
Con 14 átomos		
Claritromicina	3	1
Diritromicina	2	1
Eritromicina	2	3
Roxitromicina	...	1
Telitromicina	2	1
Con 15 átomos		
Azitromicina	2	1
Con 16 átomos		
Espiramicina	...	...
Josamicina	...	...
Quinolonas		
Primera generación		
Ácido nalidíxico	2	1
Segunda generación		
Norfloxacina	2	1
Tercera generación		
Ciprofloxacina	2	1
Ofloxacina	2	1
Levofloxacina	2	1
Cuarta generación		
Moxifloxacina	2	1

Cuadro 18.3 Fármacos antimicrobianos, por categoría de fármaco y riesgos de su administración durante el embarazo y la lactancia (cont.)

Antibacterianos (cont.)		
Fármaco	**Factor de riesgo en el embarazo**	**Categoría de riesgo en la lactancia**
Sulfamidas o sulfonamidas		
Sulfacetamida	2	1
Sulfadiazina	2	2
Sulfametoxazol	2	1
Oxazolidinonas		
Linezolid	2	1
Tedizolid	2	2
Tetraciclinas		
Primera generación		
Oxtetraciclina	...	1
Tetraciclina	...	3
Segunda generación		
Meclociclina	...	...
Metaciclina	...	...
Tercera generación		
Doxiciclina	3	1
Minociclina	4	4
Nueva tetraciclinas		
Tigeciclina	4	1
Antituberculosis		
Capreomicina	2	1
Cicloserina	2	3
Etambutol	2	3
Etionamida	2	1

Cuadro 18.3 Fármacos antimicrobianos, por categoría de fármaco y riesgos de su administración durante el embarazo y la lactancia (cont.)

Antibacterianos (cont.)		
Fármaco	**Factor de riesgo en el embarazo**	**Categoría de riesgo en la lactancia**
Antituberculosis (cont.)		
Isoniacida	2	3
Pirazinamida	2	1
Rifamicinas		
Rifampicina	2	3
Rifabutina	2	1
Rifaximina	2	1
Antilepra		
Clofazimina	2	1
Dapsona	2	1
Etionamida	2	1
Otros antibacterianos		
Bacitracina	2	3
Colistina	...	...
Cloranfenicol	...	1
Dalfopristina/ quinupristina	...	...
Fosfomicina	2	1
Metronidazol	2	1
Mupirocina	2	1
Nitrofurantoína	2	3
Polimixina B	2	1
Tinidazol	2	1

Cuadro 18.3 Fármacos antimicrobianos, por categoría de fármaco y riesgos de su administración durante el embarazo y la lactancia (cont.)

Antivirales		
Fármaco	**Factor de riesgo en el embarazo**	**Categoría de riesgo en la lactancia**
Antivirales, excepto antirretrovirales		
Aminas tricíclicas (adamantanos)		
Amantadina	2	1
Rimantadina	2	1
Análogos de nucleósidos y nucleótidos (antiherpesvirus)		
Aciclovir	2	3
Cidofovir	2	1
Famciclovir	2	1
Ganciclovir	2	1
Telbivudina	2	1
Valaciclovir	2	1
Valganciclovir	2	1
Vidarabina	2	1
Zalcitabina	2	1
Contra el virus de la hepatitis B		
Adefovir dipivoxil	2	1
Emtricitabina	2	1
Entecavir	2	1
Lamivudina	2	1
Peginterferón alfa-2a	2	1
Telbivudina	2	1
Tenofovir	...	...

Cuadro 18.3 Fármacos antimicrobianos, por categoría de fármaco y riesgos de su administración durante el embarazo y la lactancia (cont.)

Antivirales (cont.)		
Fármaco	**Factor de riesgo en el embarazo**	**Categoría de riesgo en la lactancia**
Contra el virus de la hepatitis C		
Daclatasvir	2	1
Glecaprevir/pibrentasvir	2	1
Peginterferón alfa-2b	2	1
Ribavirina	5	1
Sofosbuvir	2	1
Sofosbuvir/ledipasvir	2	1
Sofosbuvir/velpatasvir	2	1
Análogos de pirofosfatos		
Foscarnet	2	1
Fomivirsen sódico	2	1
Análogos del ácido siálico		
Oseltamivir	2	1
Zanamivir	2	1
Otros		
Interferón alfa-2	2	1
Interferón alfa-2b	2	1
Rilpivirina	2	1
Antivirales con actividad antirretroviral		
Inhibidores de la transcriptasa inversa: análogos de nucleósidos		
Abacavir	2	1
Didanosina	2	1
Emtricitabina	2	1
Estavudina	2	1
Zidovudina	2	1

Cuadro 18.3 Fármacos antimicrobianos, por categoría de fármaco y riesgos de su administración durante el embarazo y la lactancia (cont.)

Antivirales (cont.)		
Fármaco	**Factor de riesgo en el embarazo**	**Categoría de riesgo en la lactancia**
Inhibidores de la transcriptasa inversa: análogos no nucleósidos		
Efavirenz	4	1
Etravirina	2	1
Nevirapina	2	1
Rilpivirina	2	1
Inhibidores de la proteasa		
Amprenavir	2	1
Atazanavir	2	1
Darunavir	2	1
Delavirdina	2	1
Lopinavir/ritonavir	2	1
Inhibidores de la entrada: fusión		
Enfuvirtida	2	1
Inhibidores de la entrada: correceptor CCR5		
Maraviroc	2	1
Inhibidores de la integrasa		
Dolutegravir	4	1
Elvitegravir	2	1
Fosamprenavir	2	1
Indinavir, sulfato de	2	1
Nelfinavir	2	1
Raltegravir	2	1
Ritonavir	2	1
Saquinavir	2	1

Cuadro 18.3 Fármacos antimicrobianos, por categoría de fármaco y riesgos de su administración durante el embarazo y la lactancia (cont.)

Antiparasitarios		
Fármaco	**Factor de riesgo en el embarazo**	**Categoría de riesgo en la lactancia**
Antiprotozoarios		
Arteméter	2	1
Artesunato	2	1
Atovacuona	2	1
Benznidazol	2	1
Cloroquina, fosfato de	2	1
Dehidroemetina	...	...
Diloxanida	...	...
Halofantrina	...	...
Iodoquinol	2	1
Lumefantrina	...	...
Mefloquina	2	1
Nifurtimox	2	1
Nitazoxanida	2	1
Paromomicina	2	1
Pentamidina	2	1
Pirimetamina	2	1
Pirimetamina/sulfadoxina	2	2
Primaquina	...	...
Proguanil	...	...
Quinidina	2	3
Quinina sulfato	2	3
Secnidazol	2	1
Sulfato de hidroxicloroquina	3	1
Tinidazol	2	1

Cuadro 18.3 Fármacos antimicrobianos, por categoría de fármaco y riesgos de su administración durante el embarazo y la lactancia (cont.)

Antiparasitarios (cont.)		
Fármaco	**Factor de riesgo en el embarazo**	**Categoría de riesgo en la lactancia**
Antihelmínticos		
Albendazol	2	1
Ivermectina	2	1
Mebendazol	2	1
Niclosamida	1	3
Oxamniquina	2	1
Piperazina	...	...
Pamoato de pirantel	2	1
Praziquantel	2	1
Tiabendazol	2	1
Triclabendazol	2	1
Antifúngicos		
Bloqueadores de la síntesis del ergosterol: alilaminas y azoles		
Alilaminas (terbinafina)	2	1
Econazol	2	1
Fluconazol	4	1
Itraconazol	5	1
Ketoconazol	2	1
Miconazol	2	1
Posaconazol	2	1
Voriconazol	3	1
Aumentan la permeabilidad de la membrana citoplasmática (polienos)		
Anfotericina B	2	1
Nistatina	2	1

Cuadro 18.3 Fármacos antimicrobianos, por categoría de fármaco y riesgos de su administración durante el embarazo y la lactancia (cont.)

Antifúngicos (cont.)		
Fármaco	**Factor de riesgo en el embarazo**	**Categoría de riesgo en la lactancia**
Bloqueadores de la síntesis de la pared del hongo (candinas)		
Anidulafungina	3	1
Caspofungina	2	1
Micafungina	4	4
Otros antifúngicos		
Clotrimazol	2	1
Flucitosina	2	1
Griseofulvina	5	1

...: sin información.

Referencias – Capítulo 18

1. Jin J. Safety of medications used during pregnancy. JAMA. 2022;328(5):486. Disponible en: https://doi.org//10.1001/jama.2022.8974.
2. Ren Z, Bremer AA, Pawlyk AC. Drug development research in pregnant and lactating women. Am J Obstet Gynecol. 2021;225(1):33-42. Disponible en: https://doi.org//10.1016/j.ajog.2021.04.227.
3. Alegre-Del Rey EJ, Fénix Caballero S, Díaz Navarro J. Riesgo de medicamentos en el embarazo: un problema de transferencia del conocimiento con repercusiones éticas. Cuad Bioet. 2019;30(99):199-207.
4. Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos. Tratamiento de los trastornos comunes durante el embarazo. Bol Ter Andal Monogr. 2022;37(2). Disponible en: https://doi.org/10.11119/BTA2022-37-02.
5. Teratology Primer, 3rd Edition. Society for Birth Defects Research & Prevention. [Consultado 29 septiembre 2023]. Disponible en: https://birthdefectsresearch.org/primer/index.asp.
6. Lamont HF, Blogg HJ, Lamont RF. Safety of antimicrobial treatment during pregnancy: a current review of resistance, immunomodulation and teratogenicity. Expert Opin Drug Saf. 2014;13(12):1569-81. Disponible en: https://doi.org//10.1517/14740338.2014.939580.
7. Gamberini C, Donders S, Al-Nasiry S, Kamenshchikova A, Ambrosino E. Antibiotic use in pregnancy: a global survey on antibiotic prescription practices in antenatal care. Antibiotics (Basel). 2023;12(5):831. Disponible en: https://doi.org//10.3390/antibiotics12050831.

8. Addis A, Sharabi S, Bonati M. Risk classification systems for drug use during pregnancy: are they a reliable source of information? Drug Saf. 2000;23(3):245-53. Disponible en: https://doi.org//10.2165/00002018-200023030-00006.
9. Dude C, Jamieson DJ. Assessment of the safety of common medications used during pregnancy. JAMA. 2021;326(23):2421-2422. Disponible en: https://doi.org//10.1001/jama.2021.20191.
10. Prescribing medicines in pregnancy database. The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy. [Consultado 29 septiembre 2023]. Disponible en: https://www.tga.gov.au/products/medicines/find-information-about-medicine/prescribing-medicines-pregnancy-database.

19. ESTRATEGIAS PARA LA PREVENCIÓN Y EL CONTROL DE LAS ENFERMEDADES PREVENIBLES POR VACUNACIÓN

En este capítulo se describen, en orden alfabético, las vacunas disponibles, el esquema de vacunación, la vía de administración, las características del almacenamiento, los efectos adversos y las contraindicaciones correspondientes. El cuadro 19.1 resume las vacunas indicadas para adultos en situaciones especiales, por ejemplo, personas con diabetes, y el cuadro 19.2, las recomendaciones de vacunas durante el embarazo.

19.1 Descripción de las vacunas disponibles, esquemas de vacunación y otros, por tipo de vacuna[1]

Cáncer cervicouterino
(virus del papiloma humano, VPH)

Vacuna: se trata de vacunas profilácticas que previenen, en particular, infecciones por los dos tipos de VPH asociados con mayor frecuencia con el cáncer cervicouterino. Se comercializan tres vacunas: una bivalente, que protege contra dos genotipos del VPH (16 y 18) y una tetravalente, que protege contra cuatro genotipos (6, 11, 16 y 18) y una vacuna nonavalente, que protege contra nueve genotipos (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58). Los genotipos 16 y 18 son parte de un grupo de por lo menos 15 VPH que tienen alto riesgo de contribuir a la formación de cánceres anogenitales y se asocian con cerca de 70% de los casos de cáncer cervicouterino. Los genotipos 6 y 11 son de bajo riesgo oncogénico y se asocian con cerca de 90% de las verrugas genitales.

Tipo de vacuna: partículas no infecciosas similares al VPH (proteínas purificadas de la cápside del VPH obtenidas mediante tecnología de ADN recombinante). Las vacunas no contienen material infeccioso.

Esquema de vacunación: la serie de inmunización primaria debe, de preferencia, completarse antes del inicio de la actividad sexual. Para la prevención primaria del cáncer cervicouterino, la recomendación es dar prioridad a las niñas de 9 a 14 años de edad. En ese grupo de edad, se ha demostrado científicamente que una dosis única de vacuna contra el VPH es suficiente para provocar una respuesta inmunitaria que proporciona protección similar a la de un régimen multidosis. Por ello, el Grupo Técnico Asesor (GTA) de la OPS ha recomendado que los países garanticen que todas las niñas entre 9 y 14 años de edad reciban al menos una dosis de la vacuna contra el VPH. En este grupo de edad, los productores indican dos dosis: 0 y 6 meses. A partir de los 15 años de edad, se indica una serie de tres dosis (vacuna bivalente: 0, 1 y 6 meses;

[1] Las abreviaturas relacionadas con estas estrategias se encuentran al final de esta sección.

Cáncer cervicouterino (cont.)

vacuna tetravalente y nonavalente: 0, 2 y 6 meses). Hasta la fecha, no hay evidencia de que se necesite refuerzo.

Vía de administración: inyección intramuscular. Dosis: 0,5 ml.

Almacenamiento: refrigerar entre 2 °C y 8 °C.

Eventos adversos: las vacunas contra el VPH son muy seguras. La gran mayoría de los eventos notificados que se asocian a la vacunación son leves y moderados, de corta duración y desaparecen solos: molestia, enrojecimiento o hinchazón en el sitio de administración de la vacuna; cefalea o cansancio, y fiebre baja. Se ha recomendado sentarse o acostarse por unos 15 minutos como medida general después de la administración de inyectables, para prevenir lesiones por caídas causadas por desvanecimientos.

Contraindicaciones: reacción anafiláctica a algún componente o a una dosis anterior de la vacuna. No está indicada durante el embarazo, pero no se recomienda terminar el embarazo en caso de vacunación inadvertida. En casos de personas con enfermedad moderada o grave, se recomienda postergar la vacunación hasta su recuperación.

Métodos de control: la vacunación contra el VPH ofrece la oportunidad de hacer prevención primaria del cáncer cervicouterino. Sin embargo y, en particular porque las vacunas no protegen contra todos los genotipos oncogénicos del VPH, las mujeres que se hayan vacunado seguirán necesitando prevención secundaria, es decir, detección y tratamiento de lesiones cervicouterinas precancerosas que puedan manifestarse. Esos métodos son el frotis de Papanicolaou (PAP), la inspección visual con ácido acético o la detección de ADN de VPH. Los programas de vacunación contra el VPH deben coordinarse estrechamente con los programas de prevención y control del cáncer y buscar sinergia con otros programas de salud dirigidos a adolescentes, jóvenes y mujeres.

Chikunguña

Vacuna: se presenta como antígeno único. Se trata de una vacuna viva atenuada producida por la compañía farmacéutica Valneva (IXCHIQ®). Está indicada para la prevención de enfermedades causadas por el virus chikunguña (CHIKV) entre personas de 18 y más años de edad con riesgo de exposición.

Tipo de vacuna: vacuna de virus vivos atenuados.

Esquema de vacunación: dosis única.

Vía de administración: inyección intramuscular. Dosis: 0,5 ml.

Almacenamiento: el componente antigénico está liofilizado en vial de monodosis y debe reconstituirse con el componente (agua estéril) que viene con el producto en jeringas precargadas. La vacuna debe almacenarse entre 2 °C y 8 °C, tiene una vida útil de 18 meses y debe conservarse en el embalaje original para protegerlo de la luz. No congelar.

Chikunguña (cont.)

Eventos adversos: en estudios clínicos, la reacción adversa más común en el lugar de la inyección fue dolor a la palpación (10,6%). La reacción adversa sistémica más común (> 10%) fue dolor de cabeza. Puede causar reacciones adversas graves o prolongadas, similares a las de la propia enfermedad de chikunguña.

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida a los componentes de la vacuna, deficiencia inmune congénita o adquirida.

Métodos de control: notificar a las autoridades sanitarias. La prevención y control del chikunguña se basan en medidas de control integrado de vectores e involucra a la familia y a la comunidad. El manejo clínico adecuado es esencial para disminuir la mortalidad.

Si bien la vacuna ha sido recientemente autorizada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, a la fecha del cierre de esta edición no se cuenta con la recomendación del Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico de la OMS (SAGE, por su sigla en inglés) ni del GTA de la OPS para su inclusión en los programas de inmunizaciones.

COVID-19 - Enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2

Vacuna: hay 15 vacunas que recibieron aprobación de uso de emergencia de la Organización Mundial de la Salud. Se desarrollaron en las plataformas tecnológicas de ácido ribonucleico mensajero (ARNm), virus inactivados, recombinantes con vectores virales replicantes y no replicantes y vacunas de subunidades proteicas.[2]

Tipos de vacuna: ARN mensajero (ARNm), inactivadas, vectores virales y de subunidades proteicas.

Esquema de vacunación

Serie primaria

- Vacunas ARN mensajero: el esquema primario de vacunación recomendado es de dos dosis. La OMS recomienda que la segunda dosis se administre entre 4 y 8 semanas después de la primera, preferiblemente 8 semanas después, ya que un intervalo más largo entre dosis se asocia con mayor eficacia de la vacuna y, potencialmente, con menor riesgo de miocarditis/pericarditis. Hay dos vacunas aprobadas para uso de emergencia: la de ARNm COVID-19 de Pfizer/BioNTech y la de ARNm de Moderna contra COVID-19. Ambas vacunas tienen diferentes composiciones y número de dosis, según edad, y están autorizadas a partir de los 6 meses de edad.
- Vacunas inactivadas: el esquema de vacunación primario recomendado es de dos dosis. La OMS recomienda que la segunda dosis se administre al menos 4 semanas después de la primera. Entre las vacunas aprobadas para

[2] Para un listado exhaustivo, véase: https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/eul.

COVID-19 - Enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 (cont.)

uso de emergencia se destacan: 1) la BBV152 COVAXIN de Bharat Biotech, para ≥12 años de edad; 2) la BIBP de SinoPharm, para ≥ 3 años de edad; 3) la vacuna CoronaVac de Sinovac, para ≥ 3 años de edad.

- Vacunas vectoriales: el esquema varía según la vacuna y la edad. Entre las aprobadas para uso de emergencia están: 1) la Janssen COVID-19 Ad26.COV2-S, para ≥ 18 años de edad, que la OMS recomienda administrar en dos dosis, con un intervalo de 2 a 6 meses; 2) la de AstraZeneca/Oxford COVID-19 Vaxzevria, también para ≥ 18 años de edad, en un esquema de dos dosis, con un intervalo de 4 a 12 semanas, de preferencia de 8 a 12 semanas; 3) la vacuna COVID-19 Vaccine (Ad5.CoV2-S [recombinante]) de CanSino, para ≥ 18 años de edad en un esquema de dosis única.
- Vacunas de subunidades proteicas: el esquema varía según la vacuna y la edad de quien la recibe. Las que tienen aprobación de uso de emergencia son la Novavax NVX-CoV2373, para ≥ 18 o más años de edad; el esquema es de dos dosis con un intervalo de 3 a 4 semanas, aunque se recomienda un intervalo de 8 semanas como medida de precaución para reducir la posibilidad de miocarditis o pericarditis.

Dosis de refuerzo

Deberán recibir una dosis de refuerzo adicional 6 meses después de la última dosis los siguientes grupos de población: adultos muy mayores (a partir de los 75 años de edad), adultos mayores con comorbilidades (60 a 74 años de edad) y mujeres embarazadas. Asimismo, habrán de recibir una dosis de refuerzo adicional 12 meses después de la última dosis los adultos mayores (60 a 74 años de edad) y adultos con comorbilidades u obesidad grave (de 18 a 59 años de edad) y el personal de salud de primera línea.

Coadministración

Las vacunas contra COVID-19 pueden administrarse de forma concomitante o en cualquier momento antes o después de otras vacunas para adultos y adolescentes, incluidas las vacunas vivas atenuadas, inactivadas, con o sin adyuvantes.

Intercambiabilidad con otras vacunas COVID-19 (esquemas heterólogos)

El uso de la misma vacuna para todas las dosis (esquema homólogo) se considera una práctica estándar. Sin embargo, la OMS respalda un abordaje flexible con diferentes vacunas para las distintas dosis (esquema heterólogo), dado que pueden mejorar la inmunogenicidad.[3]

Vía de administración

Todos los tipos de vacuna aquí indicados se administran mediante inyección intramuscular.

COVID-19 - Enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 (cont.)

Almacenamiento: en general, deben ser almacenadas en cadena de frío, con condiciones especiales, que pueden variar según la vacuna e incluyen el uso de ultracongelación. Se recomienda revisar las especificaciones del fabricante a fin de planificar el almacenamiento, distribución y administración de cada vacuna.[4]

Eventos adversos: varían en función de la plataforma tecnológica de la vacuna administrada.

- Vacunas ARN mensajero: ha habido casos de miocarditis o pericarditis o ambas, especialmente en hombres de 12 a 39 años de edad.
- Vacunas vectoriales: se han presentado casos de trombosis con trombocitopenia alrededor de 3 a 21 días después de la vacunación.

Contraindicaciones: historia de anafilaxia con cualquier componente de la vacuna. Si la anafilaxia ocurre después de cualquiera de las dosis, no deberá administrarse la dosis siguiente. Las personas que hayan recibido vacunas con vector viral y que luego hayan presentado síndrome de trombosis con trombocitopenia no deben recibir más dosis de vacunas de esa plataforma tecnológica. Toda persona con enfermedad febril (temperatura de > 38,5 °C) deberá postergar la vacunación hasta que ceda la fiebre.

Métodos de control: la aplicación obligatoria de estas medidas depende de la situación epidemiológica de la enfermedad en el país de residencia, así como de las normas legales en vigencia en el país.

Cuarentena:

- Cualquier persona que haya estado en contacto con alguien infectado por el virus SARS-CoV-2, tanto si la persona infectada tiene síntomas o no.
- La persona expuesta al virus debe permanecer separada de las demás dada su exposición y la posibilidad de que esté infectada. La separación puede darse en un centro especialmente destinado a ello o en el hogar por un plazo de 14 días.

Aislamiento:

- Personas que presentan síntomas de COVID-19 o que han dado resultado positivo en la prueba de detección del virus.
- El aislamiento significa encontrarse separado de otras personas.
- Ante la presencia de síntomas, el aislamiento debe ser de al menos 10 días, a los que hay que añadir otros 3 días sin síntomas.
- Si la persona infectada no presenta síntomas, debe permanecer aislada durante 10 días a partir del momento en que el resultado de la prueba dio positivo.

[3] Para más información véase: https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/covid-19-materials.

[4] Ibídem.

Vacuna: se trata de una vacuna tetravalente viva, atenuada, producida por la compañía farmacéutica Takeda (TAK-003). Se basa en un virus DENV-2 atenuado (TDV-2), que proporciona la columna vertebral genética sobre la que se han agregado las otras tres cepas del virus (TDV-1, TDV-3 y TDV-4) en forma de quimeras, que se generaron reemplazando genes de la premembrana y la envoltura del TDV-2 con los de las cepas de tipo salvaje DENV-1, DENV-3 y DENV-4.

Tipo de vacuna: vacuna de virus vivos atenuados.

Esquema de vacunación: la serie primaria consiste en dos dosis administradas con un intervalo de 3 meses entre una y otra. Resta definir la edad de la indicación, que podrá variar entre países y territorios, según diferencias epidemiológicas.

Vía de administración: inyección subcutánea. Dosis: 0,5 ml.

Almacenamiento: la vacuna está liofilizada y debe reconstituirse con cloruro de sodio al 0,22%. Se encuentra disponible comercialmente en viales de monodosis o jeringas precargadas, y debe almacenarse entre 2 °C y 8 °C; tiene una vida útil de 18 meses.

Eventos adversos: los efectos adversos locales más frecuentes de la vacuna TAK-003 surgen en los primeros 7 días luego de la vacunación e incluyen prurito en el lugar de la inyección (0,7%), hematoma (0,6%) y fiebre (0,2%). En general, la vacuna es bien tolerada. A la fecha, los estudios disponibles no han podido descartar la presentación de casos de enfermedad potenciada de dengue asociada a la vacuna, por lo que queda pendiente completar la evaluación de su seguridad.

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida a los componentes de la vacuna. Aunque la vacunación inadvertida de mujeres embarazadas durante el ensayo de fase 3 no detectó ningún problema de seguridad, los datos son insuficientes para recomendar la vacunación durante el embarazo. Asimismo, hasta que se disponga de datos, la vacuna está contraindicada durante la lactancia. También está contraindicada en casos de deficiencia inmune congénita o adquirida, incluidos los que están en tratamiento inmunosupresor, como quimioterapia o dosis altas de corticosteroides sistémicos (p. ej., 20 mg/d o 2 mg/kgp/d de prednisona durante 2 semanas o más) en las 4 semanas antes de la vacunación, al igual que con otras vacunas vivas atenuadas. También está contraindicada para personas con infección por VIH sintomática o con infección por VIH asintomática con evidencia de deterioro de la función inmunitaria.

Métodos de control: la prevención y el control del dengue forman parte de la estrategia de gestión integrada para la prevención y el control de las enfermedades arbovirales, que incluye, entre otros, medidas de control de vectores y manejo clínico para reducir la letalidad y la participación de la familia y la comunidad.

Dengue (cont.)

Si bien la vacuna ha sido autorizada en algunos países y comercializada en el ámbito privado, a la fecha del cierre de esta edición cuenta con una recomendación preliminar del SAGE, pero aún no tiene la recomendación del GTA de la OPS para integrar los programas nacionales de inmunizaciones.

Diarrea por cólera

Vacuna: hay dos vacunas orales en el mercado mundial. La WC-rBS (nombre comercial, Dukoral®), monovalente, basada en células enteras de *Vibrio cholerae* O1 inactivadas por formalina y calor y en la subunidad B de la toxina del cólera recombinante. La otra vacuna es bivalente basada en células enteras de *V. cholerae* O1 y O139 también inactivadas (Shanchol®, Euvichol®, mORCVAX®). La OMS desaconseja el uso de vacunas inyectables contra el cólera.

Tipo de vacuna: células enteras inactivadas por formalina y calor.

Esquema de vacunación: la vacuna Dukoral® solamente está registrada para personas de ≥ 2 años de edad. Los niños de 2 a ≥ 5 años de edad deberán recibir tres dosis separadas por un intervalo de 1 a 5 semanas entre cada dosis. A partir de los 6 años de edad, habrán de darse dos dosis separadas por un intervalo de 1 a 5 semanas. No se puede beber ni comer 1 hora antes ni 1 hora después de la administración de la vacuna. Para mantener una protección continua de los niños de 2 a 5 años de edad se requiere un refuerzo durante los 6 meses posteriores a la finalización del esquema primario de tres dosis; si el intervalo es > 6 meses, debe repetirse la serie primaria de tres dosis. A partir de los 6 años de edad se requiere un único refuerzo durante los 2 años siguientes a la segunda dosis del esquema primario, de lo contrario debe repetirse la serie primaria de dos dosis.

Las vacunas Shanchol®, Euvichol® y mORCVAX® se administran en dos dosis con un intervalo de 14 días a partir del año de edad, sin necesidad de diluirse en agua. Se indica una dosis de refuerzo después de 2 años. La administración concomitante con múltiples vacunas, incluidas las vacunas vivas atenuadas, es segura y eficaz.

Vía de administración: oral. Para evitar la inactivación de la subunidad B de la toxina por los ácidos gástricos, la vacuna Dukoral® debe suspenderse en agua potable con bicarbonato (75 ml para niños de 2 a 5 años de edad; 150 ml para niños de ≥ 6 años de edad y adultos).

Almacenamiento: refrigerar entre 2 °C y 8 °C. No debe congelarse. Por su presentación, la vacuna Dukoral® requiere una gran capacidad de cadena de frío (volumen de 136 cm^3 por dosis).

Eventos adversos: ambas vacunas se consideran seguras. Los resultados de los ensayos clínicos muestran que la frecuencia de la notificación de malestar o dolor abdominal y diarrea es igual en el grupo vacunado que en el que recibió placebo.

Diarrea por cólera (cont.)

Contraindicaciones: su administración a mujeres embarazadas debe basarse en una evaluación del riesgo-beneficio. Las mujeres que amamantan pueden vacunarse. En países donde el cólera es endémico, se recomienda vacunar a los grupos vulnerables, incluidas las mujeres embarazadas y personas que viven con el VIH.

Métodos de control: el tratamiento y las medidas preventivas de higiene y saneamiento básico son fundamentales para el control del cólera; se han aplicado desde hace décadas y han probado ser altamente eficaces. La vacunación es una estrategia preventiva adicional que se puede considerar. Dada la disponibilidad actual de vacuna oral de células enteras inactivadas contra el cólera y los datos sobre su seguridad, eficacia, efectividad de campo, factibilidad, impacto y aceptabilidad en las poblaciones afectadas por la enfermedad, estas vacunas deben usarse en áreas con cólera endémico, en crisis humanitarias con alto riesgo de cólera y durante los brotes de cólera. Las vacunas siempre deben usarse junto con otras estrategias de prevención y control del cólera.

Diarrea por rotavirus

Vacuna: desde el 2006, hay dos vacunas disponibles, una humana monovalente –G1P[8] y una humana-bovina pentavalente -G1, G2, G3, G4P[8]. Ambas son eficaces en casos de diarrea grave por rotavirus, aunque presentan algunas diferencias según la gravedad de la diarrea.

Tipo de vacuna: vacunas de virus vivos atenuados.

Esquema de vacunación: la vacuna pentavalente se aplica en tres dosis a partir de las 6 semanas de edad, con intervalos mínimos de 4 semanas. La vacuna monovalente se da en dos dosis con el mismo esquema de la anterior. Se recomienda que las vacunas pentavalentes, al igual que la monovalente G9P[11], se administren, de preferencia, a los 2, 4 y 6 meses de edad y la monovalente G1P[8], a los 2 y 4 meses de edad.

Vía de administración: oral.

Almacenamiento: refrigerar entre 2 °C y 8 °C. No congelar.

Efectos adversos: son vacunas bien toleradas. Se debe monitorear la posibilidad de invaginación intestinal temporal asociada a la vacunación.

Contraindicaciones: reacción alérgica grave a una dosis anterior o a un componente de la vacuna e inmunodeficiencia grave. Habitualmente no se recomienda para lactantes con antecedentes de invaginación intestinal o malformaciones que predispongan a invaginación.

Métodos de control: todas las medidas de control pertinentes para evitar la contaminación oral-fecal, principalmente el correcto lavado de manos.

Vacuna: no hay preparaciones con el antígeno individual. Este se encuentra combinado con el toxoide tetánico en la forma de DT para uso pediátrico o de Td para mayores de 7 años de edad. También existe combinado con el antígeno tetánico y el de la tos ferina, como DTP, DTaP o Tdap (aP = pertussis acelular), para niños de hasta 6 años de edad o Tdap, para niños a partir de los 7 años de edad y adultos. Además, viene en combinación con vacunas de poliomielitis inactivadas (VPI), hepatitis B (HB) y *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib).

Tipo de vacuna: toxoide.

Esquema de vacunación: serie primaria de tres dosis de una vacuna que contenga el componente diftérico. La primera dosis puede ser administrada a las 6 semanas de edad. Las dosis siguientes deben administrarse con un intervalo de al menos 4 semanas entre cada dosis. La tercera dosis debe administrarse a los 6 meses de edad, si es posible. En la infancia y adolescencia habrá que administrar tres dosis de refuerzo con una vacuna apropiada para la edad. Esas dosis de refuerzo deben administrarse en combinación con toxoide tetánico a los 12 a 23 meses de edad, 4 a 7 años y 9 a 15 años de edad. Los trabajadores de la salud deben tener al día su inmunización, según sus calendarios de vacunación.

Vía de administración: inyección intramuscular (en la parte externa del muslo para la DPT a los lactantes y en el deltoides para refuerzos con DTP, DTaP, DT, Td y Tdap). Dosis: 0,5 ml.

Almacenamiento: DT, DTP, DTaP, Td y Tdap. Refrigerar entre 2 °C y 8 °C. No deben congelarse.

Eventos adversos de DTP, DTaP, DT, Td y Tdap. Las reacciones locales (eritema, induración) son las más frecuentes (50%) y por lo general remiten espontáneamente. Pueden ser más graves y frecuentes según aumenta el número de dosis. También pueden darse síntomas sistémicos, como fiebre e irritabilidad (20% a 35%), somnolencia (33% a 62%), pérdida de apetito (20% a 35%) y vómitos (6% a 13%). En raras ocasiones se han informado reacciones sistémicas graves, como urticaria generalizada y anafilaxia. Pueden presentarse reacciones neurológicas transitorias, como episodios de hipotonía-hiporrespuesta y convulsiones febriles, a menudo debidas al componente de tos ferina de células enteras.

Contraindicaciones: antecedentes de reacción neurológica o alérgica grave después de una dosis anterior. Diferir la vacunación de personas con enfermedad moderada o grave, pero no en casos de enfermedad leve. La inmunodepresión y el embarazo no son contraindicaciones.

Métodos de control: comunicarse con las autoridades sanitarias; obtener muestras para diagnóstico de laboratorio y datos clínicos y epidemiológicos básicos. Comenzar tempranamente el tratamiento presuntivo con antibióticos

Difteria (cont.)

y antitoxina diftérica. Indicar aislamiento estricto hasta que dos cultivos den resultado negativo una vez finalizada la antibioticoterapia; intervalo de 24 horas entre un cultivo y otro. Obtener cultivos de los contactos cercanos y administrar profilaxis con antibióticos. Completar esquemas de vacunación de casos y contactos.

En entornos endémicos y situación de brote, los trabajadores de la salud pueden encontrarse en mayor riesgo de difteria que la población en general. Por lo tanto, se debe prestar especial atención a la vacunación de los trabajadores de la salud expuestos a la bacteria *Corynebacterium diphtheriae*.

Enfermedad meningocócica

Vacuna: se han autorizado vacunas que contienen polisacáridos meningocócicos de los grupos A, C, Y y W-135. Las vacunas polisacáridas no se recomiendan para < 2 años de edad. Para ese grupo de edad, se han autorizado las vacunas antimeningocócicas conjugadas, que proporcionan buena respuesta inmunitaria, aun entre los lactantes de menor edad.

Tipo de vacuna: vacunas de polisacáridos, preparaciones liofilizadas de antígenos de polisacáridos específicos del grupo del microorganismo. Vacunas conjugadas, polvo liofilizado o suspensión de antígenos de oligosacáridos unidos a una proteína portadora, como toxoide tetánico, o una proteína diftérica mutante.

Esquema de vacunación: vacuna de polisacáridos, una dosis a los grupos de alto riesgo; edad mínima, 2 años. Conjugada: según la formulación, tiene diferentes esquemas y edades de inicio. Hay formulaciones que se pueden usar a partir de los 2 meses de edad.

Vía de administración: vacuna de polisacáridos, inyección intramuscular. Vacuna conjugada, inyección intramuscular. Dosis: 0,5 ml.

Almacenamiento: refrigerar entre 2 °C y 8 °C. No congelar.

Eventos adversos: vacunas polisacáridas, generalmente leves. Del total de vacunados, 25% presenta reacciones locales leves y transitorias (dolor, eritema e induración). Menos de 5% de los vacunados presenta reacciones sistémicas, como fiebre. Pueden observarse también vómitos, diarrea, cefalea, irritabilidad, somnolencia, dolor abdominal, prurito, exantema, mialgias y linfadenopatía.

Contraindicaciones: menores de 2 años de edad para vacunas polisacáridas. Diferir la vacunación de personas con enfermedad aguda moderada o grave. No se ha determinado la inocuidad en el embarazo. Otras contraindicaciones incluyen reacción grave a una dosis anterior de vacuna meningocócica o alergia a sus componentes o al látex. Las mismas contraindicaciones son válidas para la vacuna conjugada.

Enfermedad meningocócica (cont.)

Métodos de control: informar a las autoridades sanitarias; aislamiento respiratorio durante 24 horas a partir del comienzo del tratamiento con antibióticos. Desinfección concurrente de los exudados de nariz y garganta. Vigilancia de los contactos estrechos; iniciar profilaxis con antibióticos, especialmente para los contactos en las guarderías infantiles. Brotes: vigilancia y diagnóstico y tratamiento temprano de los casos y vacunación de todos los grupos de edad afectados.

Enfermedad neumocócica

Vacuna: existen vacunas conjugadas: 10-valente y 13-valente y una vacuna polisacárida 23-valente.

Tipo de vacuna: preparaciones purificadas de polisacárido de la membrana del neumococo y, en el caso de vacunas conjugadas, conjugado a un portador proteínico.

Esquema de vacunación: las vacunas conjugadas, en general, se aplican a los 2, 4 y 6 meses de edad. Un refuerzo a partir de los 12 meses de edad aumenta la respuesta inmune. Alternativamente y según la epidemiología local, se puede administrar a los 2, 4 y 12 meses de edad. Puede iniciarse el esquema a partir de las 6 semanas de edad, con un intervalo mínimo de 4 semanas entre las otras dosis del esquema. Vacuna de polisacárido: adultos de ≥ 65 años de edad; personas de ≥ 2 años de edad con enfermedades crónicas u otros factores de riesgo.

Vía de administración: tanto la vacuna contra el polisacárido del neumococo como las vacunas antineumocócicas conjugadas se administran mediante inyección intramuscular. Dosis: 0,5 ml.

Almacenamiento: refrigerar entre 2 °C y 8 °C. No congelar.

Eventos adversos: polisacárida, reacciones locales, de corta duración y bien toleradas en 30% a 50% de las personas vacunadas. Fiebre y mialgia en 1% de los vacunados. Las reacciones graves son raras. Conjugada, reacciones locales en 10% a 20% de los vacunados; las reacciones locales son más comunes con la cuarta dosis que con las tres primeras. No se ha informado de ningún fenómeno adverso grave.

Contraindicaciones: reacción alérgica grave a una dosis anterior o a un componente de la vacuna. Diferir la vacunación de personas con enfermedades agudas de moderadas a graves. La seguridad durante el embarazo no se ha estudiado, pero, en lo posible, debe recomendarse la vacunación antes del embarazo para las mujeres de alto riesgo.

Métodos de control: asegurar la vacunación de grupos de alto riesgo (65 años o más de edad, mayores de 2 años de edad con enfermedades crónicas, residentes de establecimientos de atención a largo plazo).

Haemophilus influenzae tipo b

Vacuna: hay varias vacunas conjugadas para lactantes ≥ 6 semanas de edad. También se presenta en combinación con vacunas DTP, DTaP, VPI y HB.

Tipo de vacuna: vacuna inactivada de polisacárido de la membrana del Hib, conjugado a un portador proteico.

Esquema de vacunación: a los 2, 4 y 6 meses de edad. Se puede dar un refuerzo en el segundo año de vida.

Vía de administración: inyección intramuscular. Dosis: 0,5 ml.

Almacenamiento: refrigerar la vacuna no reconstituida o líquida entre 2 °C y 8 °C. No congelar.

Eventos adversos: entre 5% y 30% de los vacunados pueden presentar edema, enrojecimiento o dolor en el sitio de la inyección. Las reacciones sistémicas son poco frecuentes y las reacciones adversas graves son raras.

Contraindicaciones: anafilaxia conocida después de una dosis anterior. Diferir la vacunación de los niños con enfermedad moderada o grave. Los niños < 6 semanas de edad no deben recibir la vacuna contra Hib.

Métodos de control: localizar a los contactos. Administrar rifampicina a los contactos familiares si los ≤ 4 años de edad en el hogar no tienen el esquema de vacunas completo. La rifampicina está contraindicada durante el embarazo. Tratar al caso índice con rifampicina.

Hepatitis A

Vacuna: disponible como antígeno único o combinado con vacuna contra la hepatitis B.

Tipo de vacuna: vacuna inactivada contra la hepatitis A.

Esquema de vacunación: vacuna monovalente, dos dosis, la segunda se debe administrar entre 6 y 12 meses después de la primera, aunque la dosis única ha mostrado ser altamente eficaz y puede considerarse; combinada con vacuna contra la hepatitis B, tres dosis (0, 1 y 6 meses). Se recomienda vacunar a los niños entre 12 y 23 meses de edad (según el carácter endémico del país y estudios de costo-eficacia) y otros grupos con riesgo de exposición al virus, como viajeros internacionales a zonas de endemicidad media o alta; personas en tratamiento de por vida con productos sanguíneos; hombres que tienen relaciones sexuales con hombres; trabajadores en contacto con primates no humanos y usuarios de drogas por vía parenteral. La vacuna también está indicada para personas con enfermedad hepática crónica, debido a su mayor riesgo de hepatitis fulminante por virus de la hepatitis A.

Vía de administración: inyección intramuscular. Dosis: 0,5 ml formulación pediátrica (a partir de los 12 meses de edad) y 1 ml formulación de adultos.

Almacenamiento: refrigerar entre 2 °C y 8 °C. No congelar.

Hepatitis A (cont.)

Eventos adversos: se ha informado de dolor en el sitio de la inyección, enrojecimiento o inflamación en 20% a 50% de los vacunados. No se han notificado eventos adversos graves.

Contraindicaciones: reacción alérgica grave a una dosis anterior de la vacuna contra la hepatitis A. Diferir la vacunación de personas con enfermedad moderada o aguda.

Métodos de control: vacunación de grupos de alto riesgo; para profilaxis posexposición, la vacuna es preferible a la inmunoglobulina. En caso de brotes, se puede considerar la vacunación con una dosis, complementada con educación sanitaria y mejora del saneamiento.

Hepatitis B

Vacuna: disponible como antígeno único o combinado con vacuna contra la hepatitis A, DTP y vacuna contra Hib.

Tipo de vacuna: vacuna recombinada inactivada contra la hepatitis B (HBsAg recombinada).

Esquema de vacunación: tres dosis. En general, en los países de América Latina y el Caribe, se aplica la vacuna combinada pentavalente a los 2, 4 y 6 meses de edad. Se recomienda una dosis para los recién nacidos en las primeras 24 h de vida, con el fin de prevenir la transmisión vertical. De no realizarse en ese período, la vacunación aún puede tener alguna eficacia para prevenir la transmisión vertical si se administra durante los 7 días siguientes. Administrar el esquema de tres dosis a los 11 o 12 años de edad cuando no se haya recibido una dosis antes de esa edad. Se recomienda administrar a trabajadores de salud y otros grupos con riesgo de exposición al virus en la pauta de tres dosis (0, 1 y 6 meses).

Vía de administración: inyección intramuscular. Dosis: 0,5 ml, formulación pediátrica, y 1 ml formulación de adultos; verificar según el fabricante.

Almacenamiento: refrigerar entre 2 °C y 8 °C. No congelar.

Eventos adversos: dolor en el sitio de la inyección, síntomas sistémicos leves, como fiebre. En raras ocasiones se han notificado fenómenos adversos sistémicos y reacciones alérgicas graves.

Contraindicaciones: reacción alérgica grave a una dosis anterior de la vacuna contra la hepatitis B. Diferir la vacunación de personas con enfermedad moderada o aguda.

Métodos de control: vacunación de grupos de alto riesgo; realizar pruebas prenatales de HBsAg a las embarazadas para detectar a los recién nacidos que requieran profilaxis con inmunoglobulina antihepatitis B (HBIG), a fin de prevenir las infecciones perinatales. Para prevenir la transmisión por vía parenteral, por exposición a hemoderivados o por vía sexual, puede usarse la profilaxis posexposición con HBIG, además de la vacunación en las 24 horas posteriores al contacto.

Influenza

Vacuna: la vacuna trivalente incluye dos cepas de los virus de la influenza A y una cepa del virus B; la vacuna tetravalente incluye dos cepas de los virus A y dos cepas de los virus B. En ambos casos, esto varía cada año, según las cepas circulantes. Existen dos formulaciones, una para el hemisferio norte y otra para el hemisferio sur.

Tipo de vacuna: la vacuna de virus inactivado está compuesta de ese virus entero o en subunidades. También se dispone de formulaciones con adyuvantes y en dosis altas para algunos grupos de población. Existe una vacuna con base en virus vivos atenuados que se administra por vía intranasal. Tanto las vacunas de virus inactivados como las de virus atenuados están disponibles en formulación trivalente o tetravalente.

Esquema de vacunación: se recomienda la vacunación anual antes del comienzo de la temporada gripal. La vacuna inactivada se recomienda, principalmente, para grupos de alto riesgo, como embarazadas en cualquier semana de la gestación, niños < 5 años de edad (particularmente, de 6 a 23 meses de edad), adultos mayores, personas con enfermedades crónicas y trabajadores de la salud. El esquema de vacunación consta de una dosis anual a partir de los 9 años de edad. Los niños de 6 meses a 8 años de edad que reciben vacuna contra la influenza por primera vez deben recibir dos dosis, con al menos 1 mes de intervalo entre dosis. La vacuna inactivada con adyuvante y las vacunas en dosis altas se recomiendan para los adultos mayores y personas con inmunocompromiso. La vacuna de virus vivos atenuados se recomienda para poblaciones sanas de 2 a 49 años de edad.

Vía de administración: la vacuna inactivada debe administrarse mediante inyección intramuscular. Dosis: 0,25 ml para niños de 6 a 35 meses de edad (una o dos dosis); 0,5 ml para niños de 3 a 8 años de edad (una o dos dosis); 0,5 ml para ≥ 9 años de edad (una dosis). La vacuna de virus atenuados se aplica por vía intranasal.

Almacenamiento: refrigerar entre 2 °C y 8 °C. No congelar.

Eventos adversos: reacciones locales transitorias en 15% a 20% de los vacunados. La fiebre, el malestar general, las reacciones neurales y de hipersensibilidad inmediata son poco frecuentes.

Contraindicaciones: edad < 6 meses; reacción alérgica grave a una dosis anterior de la vacuna contra la influenza o a alguno de sus componentes. Diferir la vacunación de personas con enfermedad aguda moderada o grave. La vacuna inactivada puede administrarse durante el embarazo y la lactancia materna. La vacuna de virus atenuados está contraindicada para niños con asma grave o con inmunodeficiencia avanzada.

Métodos de control: asegurar la vacunación de los grupos de alto riesgo, junto con la aplicación de medidas preventivas no farmacológicas. Tratamiento farmacológico antiviral para los casos graves de influenza.

Parotiditis

Vacuna: se presenta como antígeno único o combinado con las vacunas contra el sarampión y la rubéola (vacuna triple SRP).

Tipo de vacuna: vacuna de virus vivos atenuados.

Esquema de vacunación: la primera dosis de vacuna triple SRP se administra al año de edad. La OPS recomienda administrar la segunda dosis de SRP a los 18 meses de edad, junto con el primer refuerzo de la vacuna que contiene DPT, o a la edad en que se aplica ese refuerzo en el país, con el fin de optimizar la visita al puesto de vacunación. En campañas de vacunación, la segunda dosis se puede administrar un mes después de la primera dosis de SRP o también en caso de que el niño reciba la primera dosis de la vacuna después del primer año de vida.

Vía de administración: inyección subcutánea.

Almacenamiento: proteger de la luz y refrigerar entre 2 °C y 8 °C al llegar. Almacenar el diluyente en refrigerador o a temperatura ambiente, pero no reconstituir con diluyente que no haya sido refrigerado.

Eventos adversos: los fenómenos adversos raros son parotiditis, fiebre, meningitis aséptica y disfunción del sistema nervioso central.

Contraindicaciones: reacción alérgica grave (urticaria, hipotensión arterial, edema de laringe o boca) a la dosis anterior; embarazo; inmunodeficiencia o inmunodepresión. Diferir la vacunación de personas con enfermedad moderada o grave. La administración de productos sanguíneos que contengan anticuerpos debe realizarse a partir de las 2 semanas posteriores a la vacunación o hasta 3 meses antes de la misma, para evitar que interfieran con la inmunogenicidad de la vacuna.

Métodos de control: aislamiento respiratorio de los casos. También se recomienda no acudir a la escuela ni al trabajo hasta 9 días después de la aparición de la parotiditis. Vacunar a las personas susceptibles de la población.

Poliomielitis

Vacuna: VOP, vacuna oral con los serotipos 1, 2 y 3 de poliovirus vivos atenuados. También se encuentra disponible la vacuna oral con dos serotipos, 1 y 3, de poliovirus (VOPb) y vacunas orales monovalentes, es decir, que contienen solo uno de los serotipos de poliovirus. La vacuna VPI es inyectable, con los serotipos 1, 2 y 3 de poliovirus inactivados.

Tipo de vacuna: VOP, vacuna oral con virus vivos atenuados. VPI, vacuna inyectable con virus inactivados.

Esquema de vacunación: la serie primaria consiste en tres dosis, generalmente administradas a los 2, 4 y 6 meses de edad con vacuna VPI o con una combinación de VPI y VOP. El esquema con VPI puede ser con la dosis completa o fraccionada (1/5 de la dosis). Según la recomendación del GTA de la OPS, la serie primaria debería consistir en un esquema VPI-VOPb-VPI a los 2, 4 y

Poliomielitis (cont.)

6 meses de edad, respectivamente. Se recomienda administrar dosis de refuerzo con VOPb a los 18 meses de edad y entre los 4 y 6 años de edad.

Vía de administración: VOP, vía oral. Dosis: ~0,1 ml (2 gotas). VPI: inyección intramuscular o subcutánea. Dosis fraccionada de VPI: inyección intradérmica.

Almacenamiento: VOP, refrigerar entre 2 °C y 8 °C. Se deteriora con el calor, pero no por congelación. VPI: refrigerar entre 2 °C y 8 °C. No congelar.

Eventos adversos: con la VOP, poliomielitis paralítica asociada con la vacuna en aproximadamente 1 de cada 2,7 millones de vacunados. Con VPI, reacciones locales leves (dolor, enrojecimiento). No se han documentado reacciones adversas graves.

Contraindicaciones: para la VOP, inmunodeficiencia conocida. Contraindicada mientras se recibe quimioterapia; niños que viven con una persona con inmunodeficiencia, y reacción adversa anterior a la VOP. Debe repetirse la dosis a los niños con diarrea. El embarazo indica cautela con respecto a la administración de la VOP. Para la VPI, reacción grave a una dosis anterior o alergia a los componentes de la vacuna. Precaución ante enfermedad moderada o grave. La diarrea no es una contraindicación.

Métodos de control: recopilar la información clínica y epidemiológica de los casos de parálisis flácida aguda en < 15 años de edad o personas de cualquier edad con sospecha de poliomielitis. Notificar al sistema sanitario nacional. Realizar una investigación en el terreno para obtener muestras de heces para efectuar pruebas de laboratorio. Búsqueda activa de otros casos en la comunidad. Si las pruebas indican la presencia de poliovirus salvaje o derivado de la vacuna o un poliovirus Sabin tipo 2, debe notificarse al Reglamento Sanitario Internacional y vacunarse a todos los menores de 5 años de edad con el tipo de vacuna específico. Cada país debe contar con un plan de respuesta a un evento o brote de poliomielitis.

Rubéola

Vacuna: se presenta como preparación de antígeno único o combinado con vacuna contra el sarampión (SR) o vacuna contra el sarampión y la parotiditis (vacuna triple SRP).

Tipo de vacuna: vacuna de virus vivos atenuados derivados de la cepa RA 27/3.

Esquema de vacunación: la primera dosis de vacuna triple SRP se administra al cumplir 1 año de edad. La OPS recomienda administrar la segunda dosis de SRP a los 18 meses de edad, junto con el primer refuerzo de la vacuna que contiene DPT o a la edad en que se aplica ese refuerzo en el país, con el fin de optimizar la visita al puesto de vacunación. En campañas de vacunación, la segunda dosis se puede administrar un mes después de la primera dosis de SRP y también en caso de que el niño reciba la primera dosis de la vacuna después del primer

Rubéola (cont.)

año de vida. Todas las mujeres en edad fecunda que no hayan sido vacunadas durante la infancia deberán recibir una dosis de vacuna con componente de rubéola (antes o después de un embarazo).

Vía de administración: inyección subcutánea. Dosis: 0,5 ml.

Almacenamiento: refrigerar entre 2 °C y 8 °C y proteger de la luz. Almacenar el diluyente en refrigerador o a temperatura ambiente, pero no reconstituir con un diluyente que no haya sido previamente refrigerado.

Eventos adversos: en general, son leves, especialmente entre los niños. Los fenómenos adversos frecuentes son dolor, enrojecimiento e induración en el sitio de la inyección, febrícula, exantema, linfadenopatía y mialgias. La trombocitopenia y las reacciones anafilácticas son raras.

Contraindicaciones: embarazo, debido a riesgo teórico; personas que hayan tenido reacción grave a la dosis anterior o a la neomicina o con inmunodeficiencia avanzada. Diferir la vacunación de personas con enfermedad moderada o grave, con tuberculosis activa que todavía no esté en tratamiento, con trasplante de médula ósea o quienes hayan recibido productos sanguíneos que contienen anticuerpos en los 3 meses anteriores.

Métodos de control: notificar de inmediato los casos sospechosos al sistema sanitario nacional e internacional. Aislamiento respiratorio por 7 días después del inicio del exantema; prevenir la exposición de las mujeres embarazadas no inmunes. Identificar a las mujeres embarazadas que sean contactos de casos y tomar pruebas serológicas para determinar su susceptibilidad y asesorar en consecuencia. Inmunizar a los contactos susceptibles. Si se sospecha síndrome de rubéola congénita en un menor de 1 año de edad, el niño deberá estar en aislamiento hasta contar con tres pruebas de detección viral negativas, ya que puede ser contagioso en el primer año de vida.

Sarampión

Vacuna: se presenta como preparación de antígeno único combinado con vacuna contra la rubéola (SR) o con las vacunas contra la parotiditis y la rubéola (vacuna triple SRP).

Tipo de vacuna: vacuna de virus vivos atenuados.

Esquema de vacunación: la primera dosis de vacuna triple se administra al año de edad. La OPS recomienda administrar la segunda dosis de SRP a los 18 meses de edad junto con el primer refuerzo de la vacuna que contiene DPT, o a la edad en que se aplica ese refuerzo en el país, con el fin de optimizar la visita al puesto de vacunación. En campañas de vacunación, la segunda dosis se puede administrar un mes después de la primera dosis de SRP y también en caso en de que el niño reciba la primera dosis después del primer año de vida. También se

Sarampión (cont.)

recomienda administrar la vacuna triple SRP a todas las personas con infección por VIH asintomática, sin pruebas de inmunodepresión grave.

Vía de administración: inyección subcutánea. Dosis: 0,5 ml.

Almacenamiento: la vacuna debe refrigerarse de inmediato al llegar y debe mantenerse protegida de la luz en todo momento. Refrigerar entre 2 °C y 8 °C. Almacenar el diluyente en refrigerador o a temperatura ambiente, pero no reconstituir con un diluyente que no haya sido previamente refrigerado. La vacuna reconstituida debe usarse de inmediato y desecharse si no se usa al cabo de 6 horas. La vacuna antisarampionosa seca (liofilizada) no se deteriora con la congelación.

Eventos adversos: de 5% a 15% de las personas susceptibles tienen fiebre, por lo general entre 7 y 14 días después de la vacunación. Puede presentarse erupción cutánea transitoria, pero no se presentan síntomas respiratorios. Los fenómenos adversos raros son trombocitopenia en los 2 meses siguientes a la vacunación, linfadenopatía transitoria y parotiditis. Las reacciones alérgicas son raras.

Contraindicaciones: la reacción anafiláctica a una dosis previa de la vacuna o a cualquiera de sus componentes (p. ej., gelatina, neomicina); inmunodeficiencia; embarazo; tuberculosis activa sin tratar. Diferir la vacunación de personas con enfermedad moderada o grave por administración reciente de productos sanguíneos que contienen anticuerpos y en caso de plaquetopenia.

Métodos de control: notificar los casos sospechosos a las autoridades sanitarias. Las personas con sarampión deben ser aisladas por al menos 4 días después de la aparición del exantema. Todos los contactos no vacunados deben recibir una dosis de vacuna, de preferencia en las primeras 72 horas posexposición, y deben estar en seguimiento por el período de incubación. Administrar profilaxis posexposición (inmunoglobulina) a las personas para las cuales la vacuna está contraindicada. Inmunizar a los contactos o administrar profilaxis posexposición (inmunoglobulina). Los casos hospitalarios deben mantenerse en aislamiento de tipo respiratorio. Investigar a los contactos. En los brotes, notificar de inmediato los casos sospechosos al sistema sanitario nacional e internacional y vacunar a las personas susceptibles a partir de los 6 meses de edad (los niños que se vacunan antes de los 12 meses de edad deben recibir sus dos dosis a las edades recomendadas, para considerar completo su esquema primario).

Tétanos

Vacuna: se presenta combinada con antígeno diftérico, como DT para uso pediátrico o Td para adultos, y combinado con toxoide diftérico y vacuna antitosferina, como DTP y DTaP para uso pediátrico o Tdap para ≥ 7 años de edad. También existe en combinación con vacunas VPI, HB y Hib.

Tétanos (cont.)

Tipo de vacuna: toxoide tetánico.

Esquema de vacunación: la inmunización primaria contra el tétanos consiste en tres dosis (serie primaria) y tres refuerzos. La primera dosis de una vacuna que contenga el componente de tétanos debe administrarse a las 6 semanas de edad. Las dosis siguientes deben darse con un intervalo de al menos 4 semanas entre una y otra dosis. Las dosis de refuerzo deben administrarse en combinación con toxoide diftérico.

Las mujeres embarazadas que no tengan antecedente de vacuna contra el tétanos habrán de recibir al menos dos dosis de una vacuna que contenga toxoide tetánico, preferiblemente Td, con un mínimo de 4 semanas entre una y otra dosis; la segunda dosis se administrará al menos 2 semanas antes del parto. Para asegurar protección por un mínimo de 5 años, debe administrarse una tercera dosis al menos 6 meses después. Se administrarán una cuarta y una quinta dosis, con un intervalo mínimo de 1 año, o durante embarazos posteriores, con el fin de garantizar protección vitalicia. Las embarazadas que hayan recibido solo tres dosis de vacuna que contenga toxoide tetánico durante la infancia sin dosis de refuerzo deberán recibir dos dosis de vacuna que contenga toxoide tetánico lo antes posible durante el embarazo, con un intervalo mínimo de 4 semanas entre la primera y segunda dosis y al menos 2 semanas antes del parto.

Vía de administración: inyección intramuscular (cara externa del muslo para DPT y DTaP a los lactantes y deltoides para TT, Td y Tdap). Dosis: 0,5 ml.

Almacenamiento: la DT, DPT, DTaP, Td y Tdap deben refrigerarse entre 2 °C y 8 °C y no deben congelarse para no reducir su potencia. De los antígenos incluidos en la DTP, el de la tos ferina es el más sensible a la temperatura.

Eventos adversos de Td, DTP, DTaP o Tdap. Las reacciones locales (eritema, induración) son frecuentes y por lo general remiten espontáneamente, aunque son más graves y frecuentes según aumenta el número de dosis. También pueden presentarse síntomas sistémicos, como fiebre. En raras ocasiones se ha informado de reacciones sistémicas graves, como urticaria generalizada y anafilaxia. Pueden darse reacciones neurales temporales, como episodios hipotónicos-hiporreactivos y convulsiones febriles, a menudo debidas al componente de tos ferina de células enteras. La vacuna acelular se asocia con menos reacciones, pero es posible que la duración de la protección contra la tos ferina sea menor que con la vacuna de células enteras.

Contraindicaciones: reacción alérgica grave (dificultad respiratoria aguda o colapso) después de la dosis anterior. Diferir la vacunación de personas con enfermedad moderada o grave.

Métodos de control: el tétanos no es contagioso. Para evitar casos de tétanos, debe promoverse la vacunación primaria y los refuerzos que corresponda. Para

Tétanos (cont.)

evitar casos de tétanos neonatal, todas las mujeres en edad fecunda que no hayan recibido ya cinco dosis deben recibir toxoide tetánico durante el embarazo con Td (o en caso de brote de tos ferina, una dosis de Tdap en cada embarazo).

Tos ferina

Vacuna: vacuna de células enteras y vacuna acelular, ambas combinadas con vacuna contra la difteria (DPT) y el tétanos (DTaP). También existe en combinación con las vacunas VPI, HB y Hib y una vacuna acelular combinada de baja carga antigénica (la dosis es menor que la formulación pediátrica) combinada con vacuna contra la difteria y el tétanos para adolescentes y adultos (Tdap).

Tipo de vacuna. Células enteras: suspensión de *Bordetella pertussis* inactivada por formalina. Acelular: contiene componentes purificados e inactivados de células de *B. pertussis*.

Esquema de vacunación: DTP a los 2, 4 y 6 meses de edad. Los niños < 6 semanas de edad no deben recibir la vacuna contra la tos ferina. Debe haber al menos 4 semanas de intervalo entre una y otra dosis. Se debe dar un refuerzo entre los 15 y 18 meses de edad y se puede dar otro entre los 5 y 6 años de edad. La administración de Tdap a adolescentes y embarazadas (momento ideal es entre la 27.ª y 36.ª semanas de gestación en cada embarazo) depende de la epidemiología local y de la ocurrencia de brotes de tos ferina. Por el momento, el GTA de la OPS recomienda la vacunación de las embarazadas solo en caso de brotes.

Vía de administración: inyección intramuscular (cara externa del muslo para DTP y DTaP a los lactantes y en el deltoides para refuerzos con DTP, DTaP y Tdap). Dosis: 0,5 ml.

Almacenamiento: las vacunas DTP, DTaP o Tdap deben refrigerarse entre 2 °C y 8 °C y no deben congelarse para no reducir su potencia. De los antígenos incluidos en la DTP, DTaP y Tdap, el de la tos ferina es el más sensible a la temperatura.

Eventos adversos: para DTP, DTaP o Tdap, las reacciones locales (eritema, induración) son frecuentes y por lo general remiten espontáneamente, aunque pueden ser más graves y frecuentes según aumenta el número de dosis. También pueden presentarse síntomas sistémicos, como fiebre. En raras ocasiones se ha informado de reacciones sistémicas graves, como urticaria generalizada y anafilaxia. Pueden darse reacciones neurales temporales, como episodios hipotónicos-hiporreactivos y crisis convulsivas, a menudo debidos al componente de tos ferina. La vacuna acelular se acompaña de menos reacciones, pero es

Tos ferina (cont.)

posible que la duración de la protección contra la tos ferina sea menor que con la vacuna de células enteras.

Contraindicaciones: no debe administrarse la DTP a personas de ≥ 7 años de edad ni a quienes hayan tenido una reacción grave a la dosis anterior. Diferir la vacunación de personas con enfermedad moderada o grave.

Métodos de control: aislamiento respiratorio para los casos conocidos y desinfección simultánea. Los contactos familiares inadecuadamente inmunizados no deben concurrir a la escuela, guardería ni reuniones públicas. Administrar antibioticoterapia (véase el capítulo 5, sección 5.11) a los contactos estrechos. Se recomienda la inmunización para limitar la propagación de la enfermedad en la comunidad.

Tuberculosis

Vacuna: antígeno único (bacilo de Calmette y Guérin [BCG]).

Tipo de vacuna: vacuna liofilizada de bacterias vivas, preparada a partir de una cepa atenuada.

Esquema de vacunación: una dosis al nacer o al primer contacto del lactante con el sistema sanitario.

Vía de administración: inyección intradérmica. Dosis: 0,05 ml o 0,1 ml para lactantes, según el fabricante.

Almacenamiento: refrigerar entre 2° C y 8° C después de la reconstitución.

Eventos adversos: absceso local, linfadenitis regional o, en raras ocasiones, infección general por BCG o reacción anafiláctica.

Contraindicaciones: antecedente de tuberculosis, reacción positiva de más de 5 mm a la tuberculina, enfermedades generalizadas de la piel (por ejemplo, eccema), infección por VIH (incluso asintomática), fiebre alta, quemaduras, infecciones de la piel, inmunodeficiencia primaria o secundaria.

Métodos de control: vacunación de niños de alto riesgo de exposición; localización de contactos y tratamiento preventivo para los contactos. Es necesario hacer la búsqueda de casos y tratarlos rápidamente.

Viruela símica o Mpox (*Monkeypox virus*)

Vacuna: existen dos tipos de vacuna para la prevención de Mpox, las de segunda y las de tercera generación. Las de segunda generación son de virus vivos atenuados replicantes. Aquí se describen las vacunas de tercera generación (MVA-BN®), dado que son más seguras.

Tipo de vacuna: vacuna de virus vivos atenuados no replicantes.

Esquema de vacunación: sin vacunación anterior, dos dosis con un intervalo de 4 semanas; de lo contrario, una dosis.

Viruela símica o Mpox (*Monkeypox virus*) (cont.)

Vía de administración: inyección subcutánea. Dosis 0,5ml. La FDA y la Agencia Europea de Medicamentos han autorizado la aplicación por vía intradérmica, en dosis de 0,1 ml para personas con alto riesgo de infección por Mpox y mayores de 18 años de edad sin antecedentes de cicatrices queloides.

Almacenamiento: se puede almacenar a diferentes temperaturas negativas, entre -20 °C, -50 °C y -80 °C, con una vida útil de 3, 5 y 9 años, respectivamente. Para facilitar la manipulación, se puede almacenar entre 2 °C y 8 °C, en cuyo caso su vida útil depende de la temperatura de almacenamiento anterior.

Eventos adversos: los eventos adversos locales más frecuentes son dolor, eritema y tumefacción o induración en el lugar de la inyección. Entre los eventos sistémicos se destacan la cefalea, el cansancio, las náuseas, la mialgia y la taquicardia y las palpitaciones. En estudios de casos no se ha detectado miocarditis ni pericarditis después de la vacunación. En la administración intradérmica los eventos locales más frecuentes fueron enrojecimiento, induración, picazón e hinchazón en el lugar de la inyección.

Contraindicaciones: alergia grave a una dosis anterior o a los componentes de la vacuna. Embarazo: el efecto de la vacuna en el desarrollo embriofetal y posnatal se evaluó en estudios de toxicidad en animales, en los que no se encontró evidencia de daño fetal. Lactancia: se desconoce si el virus vacunal se excreta en la leche materna. No hay datos disponibles para evaluar los efectos en el lactante o en la producción y excreción de leche. Uso pediátrico: no se ha establecido la seguridad ni la eficacia de esta vacuna para < 18 años de edad. Las personas con inmunosupresión, incluidas las que reciben tratamiento inmunosupresor, pueden tener una respuesta inmunitaria disminuida.

Métodos de control: la vacunación se debe considerar una medida que complementa las intervenciones primarias de salud pública, que incluyen la vigilancia, la detección temprana de casos, el diagnóstico y la atención, el aislamiento y el rastreo y seguimiento de contactos, así como el autocontrol para reducir los contactos. El GTA ha indicado que los países pueden considerar la vacunación posterior a la exposición (idealmente dentro de los cuatro días posteriores a ella) para los contactos cercanos de alto riesgo. Se define contacto de alto riesgo a las personas cuya piel o membranas mucosas hayan estado en contacto directo con la piel, las membranas mucosas o secreciones respiratorias de un caso de Mpox confirmado o probable, sus líquidos corporales o material potencialmente infeccioso (incluidas prendas personales y ropa de cama), sin haber usado equipo de protección personal adecuado.

Virus respiratorio sincitial (VRS)

Vacuna: está indicada para mujeres embarazadas, con el fin de prevenir la enfermedad por VRS en niños ≤ 6 meses de edad y para la prevención de la enfermedad en adultos ≥ 60 años de edad.

Tipo de vacuna: bivalente de virus inactivados. Tras la reconstitución de la vacuna, una dosis (0,5 ml) contiene dos antígenos F en su forma prefusión (PreF), que representan los subgrupos VRS-A y VRS-B (60 µg de cada antígeno). La protección de los niños proviene de la transferencia transplacentaria de anticuerpos maternos neutralizantes. Existe una vacuna con adyuvante indicada para adultos mayores.

Esquema de vacunación: los ensayos clínicos con mujeres embarazadas mostraron que la vacuna es eficaz y segura cuando se administra a gestantes entre la 24.ª y 36.ª semanas de gestación. Algunos países recomiendan que la vacuna se administre a gestantes entre la 32.ª y 36.ª semanas del embarazo, para minimizar el riesgo de parto prematuro.

Vía de administración: una dosis mediante inyección intramuscular (deltoides).

Almacenamiento: refrigerar entre 2 °C y 8 °C y proteger de la luz. Una vez reconstituida debe administrarse en un plazo de 4 horas.

Eventos adversos: entre mujeres embarazadas, las reacciones adversas locales y sistémicas más notificadas fueron dolor en el punto de inyección, cefalea, dolor muscular y náuseas. En cuanto a los adultos mayores, las reacciones adversas más notificadas fueron fatiga, cefalea, dolor en el lugar de la inyección y dolor muscular.

Contraindicaciones: no administrar a personas con historia de reacción alérgica grave a alguno de sus componentes.

Métodos de control: además de la vacuna para mujeres gestantes, existen anticuerpos monoclonales (p.ej., niservimab y palivizumab) que han mostrado ser eficaces para prevenir la enfermedad por VRS entre recién nacidos.

A la fecha del cierre de edición no se cuenta con recomendación oficial del SAGE ni del GTA de la OPS para agregar esta vacuna a los programas nacionales de inmunizaciones.

Abreviaturas y siglas relacionadas con las estrategias de vacunación

aP	pertussis acelular
BCG	bacilo de Calmette y Guérin
ARNm	ácido ribonucleico mensajero
bVOP	vacuna antipoliomielítica oral bivalente
CHICV	virus chikunguña o chikungunya
DT	vacuna contra la difteria y el tétanos (pediátrica)
DENV	virus del dengue
DTaP	vacuna contra la difteria, el tétanos y la tos ferina acelular (pediátrica)
DTP	vacuna contra la difteria, la tos ferina y el tétanos (antitosferínica de células enteras, [wP])
GTA	Grupo Técnico Asesor (vacunas) de la OPS
HA	hepatitis A
HBiG	inmunoglobulina antihepatitis
HB	hepatitis B
HBsAg	antígeno de superficie de hepatitis B
Hib	*Haemophilus influenzae* tipo b
Mpox	viruela símica
PPAV	poliomielitis paralítica asociada con la vacuna
SAGE	Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico de la OMS (por su sigla en inglés)
SR	vacuna combinada de sarampión y rubéola
SRP	vacuna triple vírica (sarampión, rubéola y parotiditis)
Td	vacuna contra el tétanos y la difteria para mayores de 7 años
Tdap	vacuna contra el tétanos, la difteria y tos ferina (acelular)
TT	toxoide tetánico
VOP	vacuna oral de poliovirus
VPH	virus del papiloma humano
VPI	vacuna de poliovirus inactivada
VRS	virus respiratorio sincitial

Cuadro 19.1 Vacunas indicadas para adultos en situaciones especiales

Vacuna	Indicación						
	Afecciones inmunodepresoras (excepto VIH) Tratamiento prednisona > 20 mg día por 20 días	Infección por VIH: recuento de linfocitos T CD4+[a]		Diabetes, cardiopatía, neumopatías crónicas, alcoholismo crónico	Asplenia (médica o quirúrgica)	Hepatopatías crónicas	Insuficiencia renal crónica, pacientes en hemodiálisis crónica	Personal de salud[b]
		< 200	≥ 200					
Tétanos, difteria, tos ferina (Td/ Tdap)	En caso de no haber recibido 6 dosis, se debe completar con Td.							Personal hospitalario en determinadas situaciones
Varicela	Contraindicada	2 dosis (a menos que tenga historia de enfermedad o IgG +)						
Zóster	Contraindicada	1 dosis						Recomendada si hay algún otro factor de riesgo presente

Cuadro 19.1 Vacunas indicadas para adultos en situaciones especiales (cont.)

Vacuna	Indicación						
Sarampión, parotiditis y rubéola	Contraindicada	1 a 2 dosis (a menos que tenga inmunidad: IgG +)					
Influenza (gripe)	1 dosis anual						
	Afecciones inmunodepresoras (excepto VIH) Tratamiento prednisona > 20 mg día por 20 días	Infección por VIH: recuento de linfocitos T CD4+[a]		Diabetes, cardiopatía, neumopatías crónicas, alcoholismo crónico	Asplenia (médica o quirúrgica)	Hepatopatías crónicas	Insuficiencia renal crónica, pacientes en hemodiálisis crónica	Personal de salud[b]
		< 200	≥ 200					
Hepatitis A	2 dosis; se puede considerar 1 dosis (a menos que haya evidencia de inmunidad> HAV Ac +)							
Hepatitis B	3 dosis (a menos que tenga evidencia de inmunidad: HBs Ac +)							
Antineumocócica	1 o 2 dosis							Recomendada si hay algún otro factor de riesgo presente

Cuadro 19.1 Vacunas indicadas para adultos en situaciones especiales (cont.)

Vacuna	Indicación			
Antimeningocócica A y C	Recomendada si hay algún otro factor de riesgo presente.		1 o más	Recomendada si hay algún otro factor de riesgo presente.
Fiebre amarilla[c]	Contraindicada	Seguir recomendaciones de los ministerios de salud y del Reglamento Sanitario Internacional: 1 dosis.		

[a] En general, las vacunas son más eficaces entre los pacientes con VIH cuando se mantiene la función inmunitaria, especialmente si el recuento de CD4 es > 200 células/µl. Las personas con inmunodeficiencia avanzada pueden tener una respuesta humoral disminuida y no responder a las vacunas o requerir dosis suplementarias para mostrar evidencia serológica de protección. Si es posible, las vacunas deben administrarse antes de que el conteo de CD4 descienda a < 200 células/µl.

[b] Para el personal de salud, las vacunas contra la hepatitis A y el herpes zóster solo se recomiendan si hay algún otro factor de riesgo. Para más información, véase: Organización Mundial de la Salud. Summary of WHO Position Papers – Immunization of Health Care Workers. WHO, Updated August 2018. Ginebra: OMS; 2018. Disponible en: http://www.who.int/immunization/policy/Immunization_routine_table4.pdf).

[c] Para más información, véase: Organización Mundial de la Salud. Vaccines and vaccination against yellow fever. Position paper. Junio del 2013. WER. 2013;88:269-284. Disponible en: https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/position-papers.

Fuente: http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en.

Cuadro 19.2 Recomendaciones de vacunas durante el embarazo

Vacuna	Preembarazo	Embarazo	Puerperio
Tétanos/difteria	Sí. Este es el momento ideal.	Sí, dos dosis si no se había vacunado antes.	Sí, para completar el esquema.
Influenza (inactivada)		Sí. Este es el momento ideal (en cualquier momento de la gestación).	Sí, si no se vacunó durante el embarazo, para proteger el recién nacido.
Vacunas recomendadas para mujeres embarazadas solo en situaciones especiales			
Vacuna	**Preembarazo**	**Embarazo**	**Puerperio**
Tdap (toxoides tetánico y diftérico y vacuna antitosferínica acelular)		Sí, durante brotes epidémicos (momento ideal: entre la 27.ª y 36.ª semanas de gestación de cada embarazo).	Sí.
Hepatitis A		Sí, durante brotes epidémicos.	
Hepatitis B		Sí, si no completó el esquema y en situación de alto riesgo.	Sí, para completar el esquema (tres dosis).
Fiebre amarilla	Sí. Este es el momento ideal (en zonas endémicas).	Sí, en caso de brotes y antes de viajar a zonas endémicas con brote actual, previo análisis de la relación beneficio-riesgo.	

Cuadro 19.2 Recomendaciones de vacunas durante el embarazo (cont.)

Vacuna	Preembarazo	Embarazo	Puerperio
Poliomielitis (inactivada)		Sí, antes de viajar a zonas endémicas con brote actual.	
Poliomielitis (oral)		Sí, antes de viajar a zonas endémicas con brote actual.	
Rabia		Tras exposición de alto riesgo.	
Meningococo (conjugada)		Sí. Durante brotes epidémicos.	
Meningococo (polisacáridos, MPSV4)		Sí. Durante brotes epidémicos.	
Rubéola Sarampión Parotiditis	Sí. Este es el momento ideal.	Contraindicada.	Sí, si no se vacunó antes del embarazo.
VPH	Sí. Este es el momento ideal.	Contraindicada.	

VPH: virus del papiloma humano.

Fuente: Organización Panamericana de la Salud. Guía de campo sobre la inmunización materna y neonatal para Latinoamérica y el Caribe. Washington D.C.: OPS; 2017. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34149/9789275319505-spa.pdf?sequence=6&isAllowed=y.

Bibliografía – Capítulo 19

Organización Mundial de la Salud. Tetanus vaccines. Position paper – Febrero del 2017. Weekly Epidemiological Record. 2017;92(6). Disponible en: https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/position-papers/tetanus.

Organización Mundial de la Salud. Regulation and prequalification. Status of COVID-19 vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process. Visitada el 7/12/2023. Disponible en: https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/eul/covid-19.

Organización Mundial de la Salud. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE). COVID-19 vaccines technical documents. Visitada el 7/12/2023. Disponible en: https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/covid-19-materials.

Organización Mundial de la Salud. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE). WHO vaccine position papers. Visitada el 7/12/2023. Disponible en: https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/position-papers.

Organización Mundial de la Salud. Position paper on hepatitis A vaccines – October 2022. Weekly Epidemiological Record. 2022;97(40). Disponible en: https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/position-papers/hepatitis-a.

Organización Panamericana de la Salud. Technical Advisory Group (TAG) on Vaccine-preventable Diseases. Documents and final reports of TAG. Disponible en: https://www.paho.org/en/technical-advisory-group-vaccine-preventable-diseases.

Organización Panamericana de la Salud. Vaccinate your family, protect your community - Final report, Technical Advisory Group (TAG) on Vaccine-preventable Diseases, 2011. Visitada el 7/12/2023. Disponible en: https://www.paho.org/en/documents/vaccinate-your-family-protect-your-community-final-report-technical-advisory-group-tag.

Organización Panamericana de la Salud. Guía de campo sobre la inmunización materna y neonatal para Latinoamérica y el Caribe. OPS, 2017 y Recomendación del GTA OPS: Informe final de la XXII Reunión del Grupo Técnico Asesor (GTA) sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación de la Organización Panamericana de la Salud, realizada de 1-2 julio 2014 en Washington, D.C. Disponible en: https://www.paho.org/en/documents/22-tag-final-report-2014.

Organización Panamericana de la Salud. VIII Reunión ad hoc del Grupo Técnico Asesor (GTA) sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación de la OPS. Informe técnico sobre el brote de viruela símica en varios países, 31 de mayo del 2022 (virtual). Disponible en: https://www.paho.org/es/node/87425.

Organización Panamericana de la Salud. Orientaciones sobre el uso de las vacunas contra la viruela símica. Washington D.C.: OPS; 2022. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/56606/OPSFPLIMviruelas%c3%admica220041_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

Índice alfabético

Abacavir, 226, 292, 295, 321, 328
Aborto, 189
Absceso(s), 65, **73**, 105, 117, 125, 126, 132, 135, 152, 170, 201, 228, 286, 369
  celulitis, 32, **72–73**, 74, 170
  cerebral(es), 65, 254
  cutáneos, 32, 120
  epidural, 65
  hepático, 125, 266
  linfadenitis, **74**
  periamigdalino, **65**, 318
  salpingoovárico, 153
  superficial(es), 2
Absidia, 256
Abuso sexual, 79, **158**
Acanthamoeba, 103
Achromobacter, 9
Aciclovir, 122, 152, 169, 173, 200, **218**, **226**, **227**, 296, 314, 315, 316, **321**, 325, 331, 342
Acidaminococcus, 9
Ácido(s), 10, 32, 37, 82, 339, 343, 355
  acético, 350
  alcohol resistente, bacterias, 10
  clavulánico – *véase* amoxicilina/clavulanato
  desoxirribonucleico, 13
  dimercaptosuccínico, 89
  etacrínico, 200
  fólico, 203, 211, 287
  folínico, 273, 274, 300, 301
  paraaminobenzoico, 37
  paraaminosalicílico, **200**, 204, 211
  ribonucleico (mensajero), 351
  tricloroacético, 296
  úrico, 330
  valproico, 202, 286
Acinetobacter (*baumannii*), 9, 18, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 35, 38, 84, 110, 132, 135
Actinomadura, 10
Actinomyces, 10, 37
Actinotignum, 10
Adefovir, **227**, 310, **321**, 325, 342
Adenopatía, 63, 104
Aeromonas, 9, 21, 75, 117, 122
Aggregatibacter, 9, 71
Alafenamida – *véase* tenofovir alafenamida
Albendazol, 268, 275, 276, 277, 278, 279, **280**, 287, 297, 346
Alergia(s), alérgico(a), 2, 19, 29, 47, 62, 77, 103, 104, 109, 118, 134, 175, 178, 200, 207, 208, 210, 249, 274, 285, 299, 305, 356, 357, 358, 359, 361, 362, 363, 364, 366, 367, 370, 371
  betalactámicos (penicilina), **19**, 58, 61, 63, 64, 65, 68, 69, 71, 72, 75, 79, 102, 104, 105, 108, 109, 116, 119, 120, 121, 123, 125, 128, 129, 157, 158, 159, 170, 178, 184, 186, 188, 189, 192, 193, 194
  vacuna antipoliomielítica (VPI), 364
Alistipes, 9
Amantadina, 315, 342
Amebiasis, 34, **266**
Amigdalectomía, 64, 185
Amigdalitis – *véase* faringoamigdalitis
Amikacina, 27, 29, 58, 59, 66, 86, 87, 88, 89, 92, 93, 96, 111, 115, 116, 124, 133, 134, 136, 170, 171, 172, 187, 188, 189, 200, 201, **224**, **225**, **227**, 335
Aminoglucósido(s), 14, 15, **27–29**, 35, 50, 66, 86, 87, **96**, 97, 111, 116, 133, 171, 184, 188, 189, **200–201**, 202, 204, 205, **224–225**, 259, 280, 286, 321, 323, 326, **335**
Amiodarona, 210, 261, 319, 323, 324, 328, 330, 332
Amitriptilina, 261, 328, 330
Amoxicilina, 14, 20, 34, 60, 61, 63, 64, 65, 67, 68, 69, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 87, 88, 90, 91, 92, 104, 108, 150, 158, 159, 160, 173, 191, 192, 208, **227**, 336

Amoxicilina (cont.)
/clavulanato, clavulánico, 21, 60, 61, 63, 64, 65, 67, 68, 69, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 87, 88, 92, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 110, 115, 117, 119, 120, 121, 122, 123, 159, 170, 173, 178, 185, 186, 187, 189, 191, **227**, 336
/sulbactam, 22, 60, 63, 64, 67, 68, 69, 73, 74, 75, 76, 78, 87, 88, 92, 105, 108, 110, 186, 187, 191
Ampicilina, 14, 20, 21, 58, 59, 60, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 97, 101, 102, 111, 124, 127, 128, 129, 140, 160, 187, 191, 192, 193, 194, 197, 198, 203, 208, 209, **218**, **228**, 336
/sulbactam, 60, 64, 65, 67, 68, 69, 71, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 87, 88, 92, 105, 106, 108, 110, 117, 121, 125, 153, 185, 186, 187, 189, 191, **218**, **228**
Anaerobios cocos y bacilos
clasificación, 9
Ancylostoma (*A. braziliense, A. caninum*), 277
duodenale, 279
Anfotericina B, 137, 172, 181, 200, 201, 205, **228**, 245, 246, 247, 248, 250, 251, 252, 253, 255, 256, **259**, 260, 269, **280**, 286, 298, 299, 300, 321, 323, 326, 346
desoxicolato, 245, 246, 247, 252, 253, 255, 259, 269, **280**, 298, 299, 300
lipídica(s), complejo lipídico, 137, **228**, 245, 246, 247, 248, 251, 252, 253, 255, 256, 259
liposomal, 137, 172, **228**, 245, 246, 247, 248, 251, 252, 255, 256, 269, **280**, 298, 299, 300
Angina de Vincent, **106**
Anidulafungina, 137, 248, 251, 252, 253, 254, 256, **259**, 347
Antibióticos, antimicrobianos, 1, 2, 3, 4, **43–53**, 57, 60, 62, 63, 65, 66, 68, 81, 83, **84**, 86, 90, 91, **94**, 101, 103, 104, 105, 106, 109, 110, 112, **113**, 114, 115, 116, 119, 120, 121, 123, 124, 125, **127**, 130, 131, 132, 133, 134, 136, 137, 138, 149, 159, 325, 357, 358, 359
acción y resistencia, mecanismos de, **13–39**
betalactámicos, alergia a – *véase también* el tratamiento específico, 14, 16, 18, 20
cáncer y neutropenia febril, **165–183**
neutropénico febril, **179–181**, **182**
clasificación, **16–38**
consideraciones generales, **1–7**
contraindicaciones, efectos adversos e interacciones, 2, **111**, **200–213**
control del uso, 47, **51–52**
criterios de selección, **2–3**
dosis neonatales, 59, **95–97**
embarazo y lactancia, 208, 212, **333–347**
Función renal y tratamiento, **217–243**
adultos, 217, **226–243**, 299
niños, 217, **218–225**
infecciones neonatales, **95–97**
mandamientos de uso, **6**
monobactámicos, 20, 21
normativización del uso, **4–6**
profilaxis, prevención, **6**, 61, 64, 71, 107, **184–198**
programas de optimización, **43–53**, 125
reserva, 4, 39
resistencia, adquirida o intrínseca, 13, **14**, 17, 25, 28, 31, 37
uso adecuado, 1, **5–6**
uso racional en instituciones de salud, **4–5**

Antígeno(s) – *véase también* vacunas, 155, 208, 302, 350, 357, 358, 360, 361, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 371
criptococo, 290
Legionella (urinario), 108, 290
Streptococcus pneumoniae, 108
Antiinflamatorios no esteroideos, AINE, 200, 204, 210, 307, 317, 318, 323
Antimoniato de meglumina, 268, 269, **281**, 283, 300
Antiparasitario(s), 1, 277, **345–346**
Contraindicaciones, efectos adversos e interacciones, **280–289**
Antirretroviral(es) – *véase también* VIH, 143, 145, 211, 248, 262, 268, **290–293**, 295, 298, 304, 310, 313, 316, 331, **342–343**
Antitoxina diftérica, 69, 104, 358
Antiviral(es), 1, 169, 171, 183, 267, 303, 308, 309, 310, **311**, 312, **313**, 314, 318, **342–344**, 362
acción directa, 312, 330
Contraindicaciones, efectos adversos e interacciones, **321–332**
Antraciclina(s), 167
Ántrax, **158**
Apéndice, apendicectomía, 187, 190
Arcanobacterium, 10, 104
Arteméter, 271, 272, **281**, 345
Artemisinina(s), 270, 271
Artesunato, 271, 272, **281**, 345
Artritis, 306, 307
gonocócica, 79
gotosa, 204
reumatoidea, 287
séptica, **78–79**
Ascariasis (*Ascaris lumbricoides*), **275**
Aspergilosis (*Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. terreus*), aspergiloma, 168, **248–249**
Atazanavir, **228**, 292, 295, **321–322**, 324, 326, 329, 344
Atovacuona, 211, **228**, 268, **281**, 328, 345
/proguanil, 228, 272, 273
Atracurio, 201
Avibactam, 22, 23, 24, 111, 134
AWaRe, **39**, 47
Azitromicina, 33, 61, 62, 63, 64, 68, 69, 70, 74, 90, 91, 103, 104, 106, 107, 108, 109, 111, 112, 149, 150, 151, 152, 157, 158, 159, 160, 207, 228, 229, 267, 268, 274, 297, 302, 339
AZT – *véase* Zidovudina
Aztreonam, **21**, 24, 111, 116, 120, 134, 203, **218**, **229**, 338
Babesiosis (*Babesia microti*), **268**
Bacillus spp. (*anthracis, cereus*), 10, 20, 29, 62, 103, **158**
Bacilos, 9, 142
coliformes, 84
corineiformes, 10
filamentosos, fragmentados o ramificados, 10
gramnegativos, 9, 18, 20, 21, 22, 25, 27, 35, 36, 37, 38, 66, 76, 78, 84, 92, 93, 108, 109, 110, 116, 120, 123, 124, 134, 135, 136, 137, 140, 185, 187, 188, 189, 207
grampositivos, **10**, 12
largos, 10
no fermentadores, 9, 84, 135
Baciloscopia, 142, 144
Bacitracina, 11, 12, 72, 204, 205, 341
Bacteria(s) – *véase también* por nombre específico, 1, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 22, 23, 24, 28, 31, 35, 36, 103, 107, 133, 153, 171, 358
Clasificación de agentes etiológicos, **8–12**
resistencia, 13, 14
Bacteriemia, 32, 35, 62, 103, 112, 134, 135, 140, 171, 191, 193, 223
catéter venoso central, 136, 137, 138, 139, 140, 141

Bacteriuria (asintomática), 115, 193
embarazo, embarazada(s), 2, 6, 84, 115, 193
Bacteroides, 9, 20, 21, 22, 29, 34, 38, 61, 75, 121
Balantidiasis (*Balantidium coli*), **266**
Baricitinib, 182, 318, 319
Bartonelosis, **159**
Bedaquilina, 144
Benznidazol, 275, **281**, 345
Bergeyella zoohelcum, 75, 121, 122
Betalactamasa(s), 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 189
inhibidor de, 16, 18, **21–27**, 208
proteína fijadora de penicilina, PFP, 16
Betalactámico(s), 14, **16–17**, 18, 20, **21–27**, 124, 133, **336**
Bifidobacterium spp., 10
Biofilm(es), 15
Biopsia, 179, 181, 188, 191
Blastocistosis (*Blastocystis hominis*), **267**
Bordetella pertussis, 66, 368
Bordetella spp., 9
Brevibacterium spp., 10
Brucella spp. (*B. abortus*, *B. suis*, *B. melitensis*, *B. canis*), 9, **159**
Burkholderia spp., 9
cepacia, 9, 20, 28, 35
Calcineurina, 319
Campylobacter jejuni, **90**, 92
Cáncer, 8, 81, 137, **165–183**, 265, 312
cervicouterino, **349–350**
Candida (*C. albicans*, *C. Auris*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parasilosis*, *C. tropicalis*), 84, 92, 93, 123, 136, 137, 141, **151**, 202, 207, **220**, 235, 250, **251**, 252, 253, 283
Candidemia, 137, **250**, 252
Candidiasis – *véase también* Candida, 150, **151**, 238, **250–254**, **256–257**, **297**, 301, 302
Capnocytophaga spp., 9, 75, 122
Capreomicina, **201**, 280, 286, 340
Carbamazepina, 206, 207, 212, 260, 262, 264, 284, 287, 295, 322, 323, 324, 326, 328, 329, 330, 332
Carbapenem(es), 16, 17, 19, **20–21**, 23, 25, 26, 27, **96**, 111, 120, 133, 171, **201–202**, **338**
Carbapenemasa(s), 14, 17, 20, 22, 23, 24, 26, 29, 38, 110, 111, 133, 134
Carcinoma de células germinales, 166
hepatocelular, 314
Cardiobacterium spp., 9, 71
Caspofungina, 137, 172, **229**, 245, 248, 251, 252, 253, 254, 256, **259–260**, 347
Catéter venoso central, infección(es) por, **134–141**
definiciones, 134
sepsis, 134, 136, 137
tratamiento empírico inicial, 136, 137
Cefaclor, 213, 337
Cefadroxilo, 72, 74, 104, 115, 116, 118, 121, 336
Cefalexina, 72, 73, 74, 88, 103, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 192, 202, **229**, 325, 336
Cefalosporina(s), 14, 16, 17, **18–19**, 20, 21, 23, 24, 25, 35, **96**, 111, 115, 117, 124, 134, 153, 171, 184, 193, 194, 200, **202**, 204, **336–338**
Cefalotina, 72, 77, 185, 186, 187, 189, 191, 336
Cefazolina, 72, 73, 74, 75, 77, 79, 93, 94, 109, 117, 118, 121, 127, 128, 129, 139, 185, 186, 187, 188, 189, 191, 192, 193, 194, 197, 200, **219**, **229**, 336
Cefepima, 18, 61, 65, 87, 107, 109, 120, 128, 133, 136, 170, 171, 172, **219**, **229**, 337
Cefiderocol, **18–19**, 111, 134
Cefixima, 88, 89, 90, 115, 149, 150, 159, 173, 337

Cefotaxima, 18, 57, 58, 59, 66, 67, 69, 73, 74, 77, 78, 86, 87, 88, 91, 92, 93, 96, 101, 102, 116, 123, 153, 172, **219**, 337
Cefoxitina, 153, 209, 219, 230, 337
Ceftazidima, 18, 22, 23, 24, 61, 62, 65, 71, 76, 77, 87, 93, 94, 96, 103, 109, 123, 136, 170, 171, 172, 219, **230**, 337
/avibactam, 19, 22, **23–24**, 25, 26, 111, 134, **230**
Ceftizoxima, 153, 337
Ceftobiprol, 18
Ceftolozano, 18, 22, 25
/tazobactam, 19, 22, **24**, 25, 111, 134, **230**
Ceftriaxona, 18, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 66, 67, 69, 73, 74, 76, 77, 78, 79, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 96, 101, 102, 103, 108, 111, 112, 115, 116, 117, 123, 124, 125, 127, 128, 129, 133, 149, 150, 151, 153, 157, 158, 159, 160, 170, 171, 172, 202, **219**, **231**, 337
Cefuroxima, 60, 61, 63, 67, 68, 73, 74, 88, 115, 185, **231**, 337
Cellulomonas spp., 10
Celulitis, 32, **72–73**, 116, 117, 170, 175
periorbitaria, **62**, **73–74**, **103**
por contacto con el agua, 75, 76, **122–123**
secundaria a mordedura, **75–76**, **121–122**
Cesárea, 189, 193, 194
Chagas, enfermedad de, **275**, 290, **300**
Charcot, neuroostroartropatía de, 120
Chikunguña, chikungunya, **306–307**, **350–351**
Chlamydia (*trachomatis*), 37, 62, 66, 68, 103, **150**, **151**
Chlamydophila spp., 37
pneumoniae, 66, 108
Choque (séptico), 1, 57, 80, **81**, 82, 83, 92, 113, 130, 131, 132, 133, 136, 138, 139, 171, 200, 306
tóxico, **73**, 75
Chromobacterium spp., 9, 21
Cianopsia, 204
Cianosis, 66, 85
Ciclofosfamida, 167, 203
Cicloserina, **202**, 204, 340
Ciclosporiasis (*Cyclospora cayetanensis*), **267**
Cidofovir, 200, 201, **220**, **231**, 259, 303, 304, 305, 314, 317, 321, **323**, 325, 342
Ciprofloxacina, 35, 57, 60, 61, 65, 76, 77, 89, 90, 91, 102, 107, 109, 111, 112, 115, 117, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 151, 152, 158, 159, 170, 171, 173, 178, 188, 189, 191, 210, **220**, **231**, 267, 297, 339
Cirrosis, 204, 309, 312, 313, 314, 329
Cirugía, 2, 6, 65, 71, 81, 85, 121, 124, 126, 128, 130, 192, 253, 254
clasificación de heridas, 190
contaminación, **190**
dosis de antibióticos, 191
fármacos recomendados, 185, 186, 187, 188, 189
profilaxis antimicrobiana, **184–189**, **191**
Cisaprida, 206, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 288, 322, 324
Cisplatino, 167, 200, 201, 205, 280, 286, 321
Cisticercosis, 278, 280, 287
Cistitis, 1, **115**, **116**, 208
embarazada, 116
niños, **88**, 89
Citarabina, 167
Citoisosporiasis (*Citoisospora belli*), **267**
Citomegalovirus, 221, **303–305**
Citrobacter, 14, 17, 23, 25
Charcot, neuroosteopatía de, 120
Cladophialophora, **254**
Clamidia(s), clamidiasis – *véase* chlamydia
Claritromicina, 33, 34, 61, 63, 68, 69, 70, 104, 106, 107, 108, 109, 159, 160, 207, 211, **231**, **232**, 302, 322, 323, 324, 328, 330, 339

Clavulanato – *véanse* amoxicilina/clavulanato y ticarcilina/clavulanato
Clindamicina, **29**, 61, 63, 64, 65, 67, 68, 69, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 93, 94, **96**, 105, 106, 110, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 151, 153, 178, 185, 186, 187, 188, 189, 191, 192, 193, 194, 201, **202–203**, 204, **232**, 268, 271, 272, 274, **282**, 299, 300, 338
Clofazimina, 144, 160, 341
Cloranfenicol, 15, 29, **30**, 33, 58, 67, 92, 102, 159, 161, 202, **203**, 205, 211, **232**, 341
Cloroquina, **270–271**, 272, 273, **282**, 284, 287, 331, 345
Clostridioides difficile, 5, 6, 30, 33, 43, 49, **91**, 92, 111, **113–114**, 201, 202, 207, 238, 243
Clostridium sp. o spp., 10, 29, 34, 238
C. perfringens, 34, 38
clostridios, 117
Clotrimazol, 151, 257, 296, 347
Cloxacilina, 103, 109, 117, 119, 121, 127, 129, 139
CLSI, 34
Coccidioidomicosis (*C. immitis*), **245–246**, **298**
Coccidioides, 245, 298
Cocobacilos (pequeños), 9, 10
Codeína, 307
Coinfección, 316, 325
VIH y tuberculosis, 143, 302
VIH y virus de la hepatitis B, 310
VIH y virus de la hepatitis C, 312, 313
virus de la hepatitis B y C, 313, 326, 327, 329, 330, 332
Colangitis, 124
Cólera, 30, **112**
diarrea por, **355–356**
vacunación, **355**
Colistina, 14, 35, 111, 134, 202, **203–204**, 205, 209, **220**, **232**, 286, 341
Colitis, 37, 90, 202, 204, 210, 260, **303–305**
pseudomembranosa, 37, 203, 205, 206, 207, 208, 212
Comité(s) (antimicrobianos, control de infecciones, farmacoterapia), 4, 51
Complejo(s), 9, 11, 23, 26, 27, 36, 208
Burkholderia cepacia, 9, 35
lipídico, anfotericina B, 172, **228**, 246, 247, 252
Mycobacterium avium, 300, **302**
Mycobacterium tuberculosis, 143, 144
Mycoplasma pneumoniae, 66, 108
Compromiso inmunitario (con, sin), 112, **251**, 266, 267, 268
Condones, 149
Conjugación, mecanismo, 13
Conjuntivitis, 30, **62**, **103**
Consejería, 149, 158
Contactos (escolares, familiares, íntimos, intradomiciliarios), 59, **60**, 70, 102, **104**, 145, 169, 250, 301, 309, 358, 359, 360, 365, 366, 369, 370
aislamiento, 45, 369
Contraindicaciones, 2, 270, 272, 273, 276, 312
antibióticos, **200–213**
antifúngicos, antimicóticos, 254, 256, 257, **259–265**
antiparasitarios, **280–289**
antivirales, **321–332**
vacunación- *véase también* enfermedad específica, 349
Coqueluche – *véase* tos ferina
Coriorretinitis, **274**
Coronavirus – *véase* COVID-19
Corticosteroides, 65, 143, 211, 248, 249, 259, 265, 354
Corynebacterium (*C. diphtheriae*), 10, 34, 63, 70, 75, 121, 122, 358
COVID-19, 66, 68, 107, **182–183**, **318–319**, **351–353**
Coxiella burnetii, 126

Creatinina (aclaramiento, depuración, eliminación), 113, 175, 204, 212, 213, 217, **251**, 259, 261, 263, 264, 280, 305, 311, 330, 331
adultos, **226–243**, **311**
niños, **218–225**
Criptococosis (*Cryptococcus gatti, C. neoformans*), **246**
Criptosporidiosis (*Cryptosporidium parvum, C. hominis*), **267**
Cromoblastomicosis, 254
Cutibacterium spp., 10
CVC – *véase* Catéter venoso central
Cyclospora cayetanensis – *véase* ciclosporiasis
Daclastavir – *véase* sofosbuvir/daclastavir
Dalbavancina, 31, 32, **232**, 338
Dalfopristina/quinupristina, 341
Dapsona, 160, 211, 213, 282, 287, 301, 341
Daptomicina, 31, 32, 71, 72, 111, 133, 136, 139, 140, 171, 172, 205, **220**, **233**, 338
Darunavir, **233**, 292, **324**, 326, 329, 344
/ritonavir, 293, 295
Dehidroemetina, **282**, 345
Delafloxacina, 35
Delavirdina, 344
Dengue, **307–308**
vacuna, **354**, **355**
Dermabacter, 10
Dermatitis, 6, 205, 208, 211
seborreica, **296**
Desbridamiento quirúrgico, 74, 77, 117, **119**, **120**, 256
Deshidratación, 15, 90, 175, 176, 306, 308
Dexametasona, 61, 92, 101, 143, 159, 182, 260, 278, 287, 323, 328, 330
Diazabiciclooctanos, 23
Diarrea (por) – *véase también* tipo de infección o agente infeccioso, 2, 6, 30, 80, 85, **111–114**, 174, 297, 364
Diarrea (por) (cont.)
adultos, 111, **297**
aguda infecciosa, **90–92**
Campylobacter spp., *yeyuni*, **90**, 92, **112**, 297
Clostridioides difficile, 33, **91**, 111, **113**, **114**, 202
cólera, 111, **112**, **355–356**
Cryptosporidium sp., **297**
del viajero, **112**
Entamoeba histolytica, **297**
Giardia lamblia, **297**
niños, **297**, 364
rotavirus, **356**
Salmonella, **90**, **91**, 92, 111, **112**, 297
Shigella (invasiva), **90**, **111**, 297
Strongyloides stercoralis, **297**
Vibrio cholerae, **91**, 111, 355
Dicloxacilina, 73, 117, 118, 119, 120, 121
Didanosina, 210, 263, 292, 326, 332, 343
Difteria, 63, **69–70**, **104**
adultos, **104**
niños, 357
prevención y profilaxis, **70**
vacuna, **357–358**, 368, 373, 376
Diloxanida, 266, **282**, 297, 345
Disentería amebiana, 266
DMSA – *véase* ácido dimercaptosuccínico
Dolutegravir, 145, 226, **233**, 291, 292, **294**, 295, 329, 344
Donovanosis, **151**
Doripenem, **20**, 202, 338
Doxiciclina, 37, 76, 91, 105, 107, 108, 112, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 150, 151, 153, 158, 159, 160, 161, 189, 191, 211, **233**, 271, 272, 273, 277, **283**, 340
Duke, criterios de, **126**
Durlobactam – *véase* sulbactam/durlobactam
ECOG, escala funcional, 167, 177
Econazol, 346
Ectima, **119**

Edema angioneurótico, 119, 288
Efavirenz, **233**, 260, 263, 264, 265, 292, 295, **324–325**, 326, 328, 329, 344
Efectos adversos, 34, 185, **220**, 254, 256, 257, 268, 270, 318, 335, 349, 354, **356**
  antibióticos, 2, **200–213**
  antimicóticos, **259–265**
  antiparasitarios, **280–289**
  antivirales, **321–332**
Eikenella (*corrodens*), 9, 71, 75, 121
Elizabethkingia spp., 9
Embarazo, embarazada(s), 2, 6, 60, 84, 85, 101, 102, 106, 111, 112, 115, 143, 149, 150, 151, 152, 154, 156, 157, 158, 176, 193, 200, 203, 205, 207, 208, 209, 211, 212, 245, 259, 260, 261, 262, 263, 264, **269**, **270**, **271**, **273**, 274, **275**, **278**, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 293, 294, 308, 315, 316, 323, 329, 330, 349, 350, 352, 354, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 370, 371, **376–377**
  pielonefritis, **116**
  riesgo del uso de antimicrobianos, **333–347**
Empiema, 67, 68, 69
Emtricitabina, emtricitabina/tenofovir, **233**, 292, 295, 310, **325**, 342, 343
Encefalitis, 218, 226, 296, 315, 316
Encephalitozoon spp., 268
Endocarditis, 4, 6, 32, 72, **125–129**, 135, 137, **139–141**, 159, 218, 223, 250, **253**
  definición de caso, **126–127**
  infecciosa, **125–129**, 154, 253
  nosocomial, no nosocomial, 128
  profilaxis, 6, **191–193**
  tratamiento empírico, **71–72**
  válvula protésica, 127, 128, 129
Endodoncitis, 105
Endoftalmitis, **62**, **103**, 250, **252**
Enfermedad(es) – *véanse también* enfermedades específicas, 29, 37, 39, 43, 45, 51, 52, **152**, **166**, **256**, **266–279**, **290–302**, **304–305**, **317**
  Chagas, de, **275**, 290, **300**
  coronavirus, **318–319**
  hepática, 264, 309, 311, 315, 326, 329, 360
  pelviana inflamatoria, **29**
  prevenibles por vacunación, **349–377**
  pulmonar obstructiva crónica, **106–107**, 176, 177
  renal crónica, 108, 314, 315
  transmisión sexual – *véase* infecciones de transmisión sexual
  tumoral, 166
Enfuvirtida, 292, 344
Entamoeba histolytica, 266, **297**
Entecavir, 169, **234**, 309, **310**, 311, **325**, 342
Enterobacter, 9, 14, 17, 18, 21, 23, 25, 26
Enterobacterales, 9, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29
Enterobacteria(s), enterobacteriáceas, 17, 18, 20, 21, 34, 35, 38, 57, 58, 122, 123, 124, 128, 132, 189
Enterobacteriaceae, 24, 35, 75
Enterobiasis (*Enterobius vermicularis*), **276**
Enterococcus (*faecalis, faecium*), enterococos, 4, 11, 12, 21, 22, 28, 30, 31, 32, 33, 35, 38, 71, 84, 92, 93, 123, 124, 126, 127, **129**, 133, 140, 187, **198**
Enterocolitis, 171, 208
EPOC – *véase* exacerbación aguda de enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Equinocandina, 124, 168, 181, 248, 251, 253
Equinococosis (*Equinococcus granulosus*), **276**, 280
Erisipela(s), **72**, 116, 117

Eritromicina, 1, 29, 33, 34, 62, 64, 69, 70, 72, 106, 112, 118, 150, 151, 152, 157, 159, 187, 207, **234**, 261, 328, 331, 339
Ertapenem, 20, 89, 115, 116, 123, 124, 125, 201, 202, **234**, 338
Erysipelothrix, 10
Escabiosis, **279**, **296**
Escherichia coli, *E. coli*, 9, 14, 18, 22, 23, 25, 26, 30, 34, 38, 84, 88, 89, 92, 114, 115, 116, 123, 198
  E. coli 0:157, 111
Espectinomicina, 27, 149, 150
Espiramicina, 273, **283**, 339
Espironolactona, 208
Esporotricosis (*Sporothrix schenckii*), **255**
Esquistosomiasis (*Schistosoma mansoni*), 276, 280
Estafilococos – *véase también Staphylococcus*, 18, 30, 33, 36, 62, 84, 103, 124, 127, 135, 136, 137
Estibogluconato de sodio, 268, 269, **283**, 300
Estreptococo(s) – *véase también Streptococcus*, 11, 12, 28, 33, 63, 66, 71, 84, 97, 104, 105, 119, 126, **193–198**
Estreptomicina, 1, 27, 161, 200, 335
Estrongiloidiasis (*Strongyloides stercoralis*), **276**, **297**
Etambutol, 94, 95, 142, **204**, **234**, 340
Etionamida, 144, 200, 202, 203, **204**, 206, 340, 341
Etopósido, 167
Etravirina, **234**, 292, 294, 295, 322, 329, 344
Eubacterium spp., 10
Exacerbación aguda de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, **106–107**, 108, 109, 110
  prevención y profilaxis, 107
Eventos adversos – *véase también* efectos adversos, 5, 43, 44, 45, 48, 50, 280, 284
Famciclovir, 152, 314, 315, 316, **326**, 342
Faringitis, 14, 29, 64, 104, 105
  aguda, **104**
  por estreptococos betahemolíticos grupo A (EBHGA), 63
Faringoamigdalitis, **63–64**, **105–106**
  Prevención, profilaxis, **64**
Fascioliasis (*Fasciola hepatica*), 276
Fascitis necrosante
  adultos, **119**
  niños, **74**
Fenitoína, 202, 203, 206, 208, 210, 211, 212, 213, 260, 261, 263, 264, 265, 284, 287, 295, 323, 325, 328, 330, 332
Fenobarbital, 203, 208, 264, 284, 325, 328, 330, 332
Ferritina, 81
Fidaxomicina, 33, 113, 114
Fiebre - *véanse también* efectos adversos, infecciones, 2, 30, 61, **159**, 170, 207, 290, 291, 301, 306, 307, 308, 318, 350, 353, 354, 357, 358, 359, 361, 362, 363, 366, 367, 368, 369
  amarilla, vacuna, 375, 376
  reumática, 64
  y neutropenia, 165, **170–181**
Flucitosina, **234**, 246, 252, 253, 254, 259, **260**, 299, 325, 347
Flucloxacilina, 118, 121
Fluconazol, 93, 94, 124, 137, 151, 172, 181, 188, 191, 207, 211, **220**, **235**, 245, 246, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 256, 257, **260–261**, 297, 298, 299, 346
Fluoroquinolonas – *véase también* fármaco específico, 35, 36, 92, 114, 144, 168, 184, 185
Folinato de calcio, 274
Fosamprenavir, **235**, 292, 344
Foscarnet, 201, 210, **221**, **235**, 259, 286, 303, 304, 305, 314, 321, 323, **326**, 343
Fosfato (de), 203, 208, 212, 287
  cloroquina, 273, 345
  primaquina, 270

Fosfomicina, **38**, 111, 115, 116, 341
Fournier, síndrome de, **119**
Francisella spp., 9
Función renal y tratamiento de las infecciones, **217–243**
adultos, 217, **226–243**
monitorizar, 325
niños, 217, **218–225**
Fungemia, 135, 141, **251**, **252**
Furazolidona, 90
Furoato de diloxanida, 266, 297
Fusariosis (*Fusarium solari*, *F. oxysporum*, *F. moniliforme*), **255**
Fusobacterium, 9, 34, 61, 65, 104
Ganciclovir, 122, 202, **221**, **235**, **236**, 303, 304, 305, 315, **326**, 331, 332, 342
Gardnerella spp., 10
Gemcitabina, 167
Gentamicina, 27, 28, 29, 58, 59, 62, 66, 71, 72, 76, 86, 87, 88, 89, 92, 93, 94, 96, 102, 103, 122, 123, 124, 127, 128, 129, 150, 153, 159, 161, 185, 186, 188, 189, 191, 200, **224**, **225**, **236**, 325, 335
Giardiasis (*Giardia intestinalis*, *G. lamblia*), 34, **267–268**, **297**
Glecaprevir/pibrentasvir, 312, 313, 314, 326, 329
Glomerulonefritis, 64, 127
Gluconato de quinidina, 272
Glucolipopétidos, 31
Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, 203, 208, 212, 270, 271, 287
Gordonia spp., 10
Griseofulvina, **261**, 347
HACEK, grupo, 9, 71, 126, 127
Haemophilus spp. (*ducreyi*), 9, 20, 22, 71, **151**
Haemophilus influenzae, H. influenzae, 18, 57, 60, 63, 64, 65, 66, 76, 77, 78, 87, 101, 102, 110, 357
vacuna, **360**
Halofantrina, 261, 262, **283**, 345
Helicobacter pylori, 34, **159–160**
Helmintiasis, **275–279**
Hepatitis (virales), 200, 204, 205, 206, 208, 211, 263, 265, 286, 287, **308–314**, 327, 330, 332
A, 290, **308–309**, **360–361**, 374, 375, 376
B, 149, 158, 169, 290, **309**, **310**, 323, 325, 326, 327, 329, 331, **342**, 357, **361**, 374, 376
C, 149, 290, 291, **310–314**, **343**
coinfección hepatitis B y C, 313, 326, 327, 329, 330, 332
coinfección hepatitis B y VIH, 310
crónica – *véase* hepatitis B
Herida(s), 76, 77, 123, 185, **190**
contaminada, **190**
infectada, 32, **190**
limpia, **190**
quirúrgica, 190
sucia, **190**
Herpes, 122, 153
genital, 150, **152**, 314
simple, 62, 103, 150, 152, 169, 218, 226, **296**, **314–315**
zóster, 218, **296**, **316**, 375
Hidrocortisona, 269, 296
Hidroxicloroquina, 331, 345
Hidróxido de aluminio, 204, 206, 288
Himenolepiasis (*Hymenolepis nana*), **277**
Hiperbilirrubinemia, 89, 97, 202, 211, 321
Histerectomía, 189
Histoplasmosis (*Histoplasma capsulatum*), **246–247**, 290, **298–299**
VIH, 302
Ifosfamida, 167
Imipenem, 19, 20, 21, 25, 26, 71, 93, 109, 111, 120, 124, 125, 128, 133, 134, 136, 170, 171, 172, 201, 202, 213, 325, 326
/cilastatina, 23, **25**, **236**, 338

Impétigo (ampolloso, no ampolloso, costroso), **72**, 119
Indicadores de monitoreo (uso de antimicrobianos), 48
Indinavir, 211, 292, 344
Infección(es) – *véase* infección o agente infeccioso específico o localización, 80, 83, 84, 109, 117, 140, 141, 179, 181, 218, 219, 220, 222, 235, 274, 275, 366
  anaerobia, 34
  catéter venoso central, **134–141**
  comunitaria, hospitalaria, intrahospitalarias, nosocomial, 1, 4, 18, 133, 134
  intraabdominal, 18, 22, 24, 25, 29, 38, **123–125**, 187, 228
  manejo, 47, 117, **139–141**
  no purulenta(s), 116, 117
  ocular, 277
  oportunista en VIH – *véase* tratamiento de las enfermedades relacionadas
  osteoarticular(es), 32, **76–80**
  odontógena, **105**
  perirrectal, 171
  piel y partes blandas, 18, 32, 37, 38, 47, **72–75**, 80, 83, **116–123**, 171, 233
  polimicrobiana, 105, 106, 117
  prevención, 45, 250, 300, 301, 302
  purulenta(s), 116, 117
  respiratoria, 6, 22, 29, 61, 107
  transmisión sexual – *véase también* infección o agente infeccioso específico, 1, 5, 37, 62, **149–158**, 291
    tratamiento etiológico, 149
    tratamiento sindrómico, 150, 153
  urinaria (tracto urinario, ITU), 14, 18, 24, 25, 26, 39, 47, **114–116**, 135, 171, 225
    adultos, **226-243**
Infección(es) (cont.)
  urinaria (cont.)
    niños, **87–89**
    prevención, profilaxis, 89
Influenza, 61, 66, 68, 108, 109, **315**, **362**
  vacuna, 107, 110, 169, 290, 362, 374, 376
Inhibidores (de), 207, 261, 263, 319, 323
  betalactamasas, 16, 17, **21–27**, 208
  bomba de protones, 262, 264, 265, 322
  entrada, 292, 344
  integrasa, **292**, 293, 295, 344
  no nucleósidos de la transcriptasa inversa, 262, 292, 295, 323, 344
  nucleósidos de la transcriptasa inversa, 292, 295, 343
  nucleótidos de la transcriptasa inversa, **295**
  proteasa(s) (IP), 211, 241, 262, 263, 265, **292**, **293**, 295, 323, 344
Inmunización(es) – *véase también* la enfermedad específica y vacunación, 70, 349, **351**, **355**, 357, 367, 369, **371**, 377
Inmunocompromiso, inmunosupresión – *véase* compromiso inmunitario
Insuficiencia renal crónica, 110, 201, 208, 329, 373, 374
Integrones, 13, 14
Interacción(es) (medicamentosas), 145, 182, 254, 256, 257, 319
  Antibióticos, antimicrobianos, 5, 43, 44, 45, 48, 132, **200–213**
  antimicóticos, **259–265**
  antiparasitarios, **280–289**
  antivirales, **321–332**
Interferón, 145, 321, **327**, 330, 331, 342, 343
Intravítreo, 252, 304
Iodoquinol, 266, **283**, 297, 345
Isavuconazol, 246, 247, 248, 249, 256
Isepamicina, 27

Isoniacida, 94, 95, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 202, 204, **205–206**, 211, **236**, 262, 263, 291, 301, 341
Itraconazol, 206, 210, 211, **236**, 245, 246, 247, 248, 249, 251, 252, 254, 255, 256, 257, **261–262**, 263, 298, 299, 323, 346
Ivermectina, 275, 276, 277, 278, 279, 280, **283**, 296, 297, 346
Janeway, lesiones de, 127
Kanamicina, 27, 200, 201, 335
Ketoconazol, 206, 211, 236, 247, 257, **262–263**, 269, **283**, 287, 296, 323, 328, 330, 346
Kingella spp., 9
Klebsiella (pneumoniae), 18, 22, 23, 25, 26, 27, 38, 62, 84, 103, 123, 135
granulomatis, **151–152**
Lactancia – *véase* embarazo y lactancia
riesgo del uso de antimicrobianos, **333–347**
Lactobacillus sp. o spp., 10, 31, 153
Lamivudina, 226, 234, 237, 292, 295, 310, 311, **327**, 342
/zidovudina, 237
Larva migrans (cutánea, visceral), **277**
Ledipasvir – *véase* sofosbuvir/ledipasvir
Legionella, 33, 34, 36, 108, 109, **160**
Legionelosis, **160**
Leishmania (*infantum, chagasi*), 268, **269**
Leishmaniasis, 239, **268–269**
cutánea, **268–269**
mucosa, mucocutánea, 269
visceral, 269, **300**
Lemierre, síndrome de, 105
Lepra, 4, **160**
Leptospirosis, **160**
Leptotrichia, 9
Leucocitosis, 109, 110, 135, 259
Leuconostoc sp., 11, 31
Levaduras, 8, 72, 253
Levamisol, 275
Levofloxacina, 35, 105, 107, 108, 109, 112, 119, 120, 123, 144, 145, 148, 160, 170, 173, 178, 210, 222, **237**, 339
Linezolid, **32**, 33, 109, 111, 117, 118, 119, 120, 121, 133, 144, 171, 172, 173, **206–207**, **237**, 340
Linfadenitis, 74
cervical, 74
regional, 369
Linfadenopatía(s), 153, 247, 283, 316, 358, 365, 366
Listeria (*monocytogenes*), 10, 20, 30, 34, 57, 84, 101, 102
Lopinavir, 208, 326, 328, 329
/ritonavir, **237**, 292, 295, **328**, 344
Lovastatina, 206, 207, 261, 264, 265, 327, 328, 329
/sinvastatina (simvastatina), 262, 322, 324
Lumefantrina, 270, 271, **283**, 345
Macrólido(s), **33–34**, 67, 68, 69, 70, 104, 109, 133, 203, 206, **207**, 283, 339
Maduromicosis, **257**
Malaria, **270–273**, 284, 302
embarazada(s), **270**, **271**, 273
grave o complicada, **272**
Plasmodium vivax, P. vivax, **270**
prevención, profilaxis, 271, **272**, 273
P. falciparum, 270, **271**, 272, 273
P. ovale, 270
recaída, 270, 271
Malassezia furfur (*M. globosa*), 257
Malatión, 279
MALDI-TOF MS, 8, 9, 10, 12
Mantoux prueba de – *véase también* tuberculina, 145, 290
Marcadores biológicos, 81, 132
Maraviroc, **237**, 292, 294, 344
Mastoiditis, **64–65**
Mebendazol, 208, 275, 276, 278, 279, 284, 346

Mefloquina, 270, 271, 272, 273, **284**, 288, 345
Megasphaera spp., 9
Meningitis (por), 60, 97, 203, **229**, 254, 298, 363
  adultos, 60, 101, 102, 226, 228, 229, 231, 234, 237, **245**, 299
  bacteriana aguda, **57–60**, 87, 89, **101–102**
  candidiasis, **252**
  coccidioides, 245
  criptococos, 291, 299
  histoplasmosis, 247, 298, 299
  niños, **57–60**, 78, 87, 97, 222, 223, **245**
  prevención y profilaxis **59–60**
Meropenem, 20, **21**, 26, 27, 71, 87, 89, 93, 96, 102, 109, 111, 115, 120, 124, 125, 128, 133, 136, 170, 171, 172, 202, 222, **237**, 325, 338
  /vaborbactam, 19, 23, **26**, 27, 111, 134
Metamizol, 306, 308
Meticilina, 16, 18, 20, 21, 30, 32, 33, 38, 72, 110, 116, 117, 118, 124, 128, 139, 171, 189, 223, 336
Metronidazol, 22, **34**, 61, 65, 75, 92, 93, 105, 113, 114, 119, 120, 124, 125, 151, 153, 158, 159, 160, 171, 185, 186, 187, 189, 191, **208**, **238**, 266, 267, 285, 288, 289, 297, 341
Miastenia, 200, 206, 207, 209, 210, 285
Micafungina, **238**, 251, 252, 253, 254, 256, **263**, 347
Micetomas, **257**
Miconazol, 151, 257, 287, 297, 346
Micosis, 247, **298**
  cutáneas, mucocutáneas, **256–257**
  endémicas, **245–248**
  sistémicas, **248–256**, **298**
Microbacterium spp., 10
Microsporidiosis intestinal, **268**
Miltefosina, 269, **285**, 300
Molusco contagioso, **296**
Mometasona, 105
Monobactames – *véase* antibióticos monobactámicos
Moraxella sp. o spp. (*M. catarrhalis*), 9, 22, 60, 63, 75, 103, 121
Mordedura (de), 75, 76, 121, 122
  celulitis secundaria a **75–76**, **121–122**
  gato, **75**, **121**
  humano **75**, 76, 121, 122, 123
  perro, **75**, **122**
  primate (no humano), **122**
  rata (roedor), **75**, **122**
  reptil, **76**, **122**
Morganella, 14, 25, 35
Moxifloxacina, 35, 102, 107, 109, 123, 143, 144, 160, 173, 210, **238**, 339
Mpox, 290, **316–318**, **369–370**
Mucormicosis, 168, **256**
Mupirocina, 72, 119, 341
Mycobacterium spp., 10
  avium, 300, **302**
  leprae, **160**
  tuberculosis, 4, 36, 66, 94, 143, 144, 145
Mycoplasma sp. (*M. pneumoniae*), 33
Nafcilina, 323
Nefrotoxicidad, 35, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 209, 210, 212, 228, 247, 259, 264, 280, 286, 325
Neisseria sp. o spp., 9, 38, 75, 122
  gonorrhoeae, 16, 18, 22, 36, 62, 78, 103, **149**
  meningitidis, 18, 30, 36, 57, 59, **60**, 78, 87, 101, **102**
Nelfinavir, 211, 260, 292, 344
Neomicina, 185, 187, 335, 365, 366
Netilmicina, 27
Neumatocele(s), **67**, 109
Neumococo(s), 18, 58, 171, 290, 359
Neumonía(s), 1, 14, 32, 47, 105, **108–111**, 135, 161, 170, 171, 175, 219, 220, 222, 223, 286, 298
  adquirida en la comunidad, **66–69**, **108**
  adultos, 25, **299**, **301**

Neumonía(s) (cont.)
asociada a ventilador, ventilación, 25, 27, 35
aspiración, **110**
etiología, 108, **110**
multilobar, **67**, 168
niños, **299**, **301**
hospitalizado, **67**, **68**, **69**
mayores de 5 años de edad, **68**
0 a 5 años de edad, **66**
nosocomial, 27, **110**
Pneumocystis jirovecii, 66, 68, 109, 168, 239, 242, **299**, 300, **301**
profilaxis, **110**
viral, **66**, **68**
Neumonitis, 66, 205, 208, 316
Neurocisticercosis, **278**, 287
Neuroosteoartropatía aguda de Charcot, 120
Neurosífilis, **79**, **157**
Neutropenia, 136, 137, 138, 202, 205, 208, 210, 229, 230, **237**, 248, 249, 252, 264, 274, 323, 327, 331, 332
dosis diarias de antimicrobianos, **172–174**
estratificación del riesgo, **177**
evaluación, **166–167**
evaluación del paciente en riesgo, **165–170**
grave o profunda, 165
índice clínico, **177**, 178
manejo con antibióticos, **181**
profilaxis antimicrobiana, 165, **168–169**
revaluación, **179–180**
tratamiento, **165–183**
criterios de exclusión, **174–176**
y cáncer, **165–183**
y quimioterapia, tratamiento oncológico, 165, **167**, 168, 169, 170, 178, 182
Nevirapina, 211, **238**, 292, 344
NEWS, puntaje, 130
Niclosamida, 277, 278, **285**, 346
Nifurtimox, 275, **285**, 345
Nirmatrelvir, 182, 319
Nistatina, 254, 256, 257, 297, 346
Nitazoxanida, 266, 267, 268, 275, 278, **285**, 297, 345
Nitrofurantoína, 14, 88, 89, 115, 116, **208**, **238**, 341
embarazo, 116, 208
Nocardia spp., 10
Norfloxacina, 35, **238**, 339
Odinofagia, 63
Odoribacter spp., 9
Omeprazol, 34, 159, 261, 265, 322, 327, 328, 330, 332
Optoquina, 12
Oseltamivir, 66, 68, **239**, 315, 325, **329**, 343
resistencia a, **315**
Osler, nódulos de, 127
Osteomielitis, 61, 65, **76–78**, **120–121**, 135, 137, 139, 140, 141, 219, 220, 223, 227, 228, 231, 237, 250
calcáneo, 77
maxilar inferior, 78
Otitis, 14, 30, 65
crónica, 61
media aguda, 21, 60, 61
prevención y profilaxis, **61**
Otomastoiditis, 61
Ototoxicidad, 200, 201
Oxacilina, 67, 71, 72, 73, 74, 77, 78, 79, 87, 96, 109, 117, 118, 121, 127, 128, 129, 209, **238**, 336
Oxamniquina, **285**, 346
Oxazolidinona(s), **97**, **340**
Paludismo – *véase* malaria
Pancuronio, 201
Parabacteroides spp., 9
Paracetamol, 203, 206, 306, 307, 308, 317, 330
Paracoccidioidomicosis (*Paracoccidiodes brasiliensis*), **247–248**
Paromomicina, 205, 266, **285**, 335, 345

Parto prematuro, 84, 85, 193, **195**, 196, 371
PAS – *véase* Ácido paraaminosalisílico
Pasteurella (*P. aerogenes*, *P. cannis*, *P. multocida*), 9, 75, 121, 122
Pediculosis y ftiriasis, **279**
Pediculus capitis, 279
Pediococcus, 11, 31
Penicilina(s), 16, 17, 18, **19–20**, 21, 24, 57, 58, 97, 98, 102, 105, 108, 119, **128**, **129**, 134, 158, 159, 160, 170, 171, 184, 192, 193, 194, 197, 201, **208–209**, 239, 336
  antiestafilocócica, 96
  G acuosa, 97
  G benzatínica, benzatina, 63, 64, 70, 79, 104, 157, 158
  G cristalina, cristalina acuosa, 59, 68, 69, 71, 72, 74, 79, 92, 102, 104, 122, 157
  G Procaínica, procaína, 79, 97, 157
  proteínas fijadora de, 25
  V, 20, 63, 64, 65, 72, 104, 336
Pentamidina, **239**, 259, 299, 321, 323, 326, 345
  isetionato de, 269, **286**
Pentoxifilina, 210, 269
Peptidoglicano, 16, 20, 24, 25, 30
Peptostreptococcus, 11, 61, 65, 75, 121
Pericoronitis, 105
Peritonitis, 83, **92–94**, 113, **123**, 132, 187
  asociada a diálisis peritoneal, **93**, **253**
  por *Candida* spp., 92, 93, 123
  primaria, **92**, **123**
  secundaria, **92**, **123–124**
  terciaria, **93**, **124**
Permetrina, 279, 296
Peste (*Yersinia pestis*), 30, **161**
Pibrentasvir – *véase* glecaprevir/pibrentasvir
Pie diabético, 32, **119–120**, 121, 228
Pielonefritis, 22, 24, 25, 26, **115**
  embarazadas, **116**
  niños, **88–89**
Pili, 13
Piperacilina, 61, 65, 74, 93, 136, 172, 191, 222, **239**
  /tazobactam, 22, 61, 65, 74, 93, **97**, 105, 106, 107, 108, 110, 115, 117, 119, 120, 122, 124, 125, 133, 136, 170, 171, 172, 187, 191, 205, 209, **222**, **240**, 336
Piperazina, **286**, 346
Pirantel (pamoato de), 275, 276, 279, 286, 346
Pirazinamida, 94, 95, 142, 143, **209**, 211, **240**, 341
Pirimetamina, 213, 273, 274, 287, 299, 300, 301, 345
  sulfadiazina, 274, 299, 300
  sulfadoxina, 272, 274, **286–287**, 345
Piruvato deshidrogenasa, 208
Pitiriasis versicolor, 257
Plásmido(s), 13, 14, 17, 20, 36, 37
Plasmodium – *véase* malaria
Plazomicina, 27, **28**, 29
Plesiomonas shigeloides, 9
Pneumocystis jirovecii, 66, 68, 109, 168, 239, 242, **299**, **301**
Podofilina, 296
Podofilox, 296
Polimixina(s) (B), 14, 19, **35**, 185, 200, 202, 203, **209**, 286, 288, 341
Porphyromonas sp. o spp., 9, 61
Posaconazol, 181, 246, 247, 248, 249, 254, 255, 256, 257, **263–264**, 298, 346
PPD – *véase* Tuberculina
Praziquantel, 276, 277, 278, 280, 284, **287**, 346
Prevención y/o profilaxis – *véase también* la afección específica, **59**, **61**, **70**, **107**, **250**, **272**, **301–302**
  antimicrobiana en cirugía, **184–191**
  Candidiasis, **250**, 301, 302
  celulitis secundaria a mordedura, **121–122**
  difteria, **70**

Prevención y/o profilaxis (cont.)
con infección por VIH, **300–302**
embarazo, embarazadas, 60, 84, 106, 193
endocarditis, **191–193**
enfermedad de Chagas, 290
enfermedad por citomegalovirus, 304, 305
faringoamigdalitis aguda, **64**
infección neonatal (*Streptococcus agalactiae*), **193–198**
infección urinaria, **89**
infecciones oportunistas (VIH), 290
infecciones respiratorias, **107**
interacciones medicamentosas, 5, 45, 48
leptospirosis, **160**
meningitis bacteriana aguda, **59**, **60**
neumonía por aspiración, **110**
neutropenia febril, 165, 168, 171, **172–174**, 181
otitis media aguda, **61**
paludismo – *véase* malaria
secundaria, sepsis del recién nacido y el niño, 194, **198**
tos ferina, **70–71**, **106**
vacunación – *véase* vacunación
Prevotella, 61, 65
Primaquina, 270, 271, 284, **287**, 299, 345
PROA – *véase* programa de optimización del uso de antimicrobianos
Probenecid, 91, 153, 157, 202, 209, 210, 213, 305, 321, 326, 332
Procalcitonina, 3, 81, 85, 132, 170
Proctitis, **317**
Programa de optimización del uso de antimicrobianos (PROA), 4, 5, 43, 44, 45, **46**, 47, 48, 49, **50–53**
Proguanil, 228, 272, 273, 282, 345
Proteína C, 81, 85, 132
Protionamida, 200, **204**
Protozoosis,
intestinales, **266–268**
sangre y tejidos, **268–275**
Proteus, 18, 25, 35, 61
Providencia, 14, 35
Pseudomonas sp. o spp., 9, 20, 35, 62, 103
aeruginosa, 14, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 35, 38, 61, 64, 77, 84, 93, 107, **109**, 110, **115**, 122, 128, 132, 135, 231
mallei, *pseudomallei*, 30
Pthirus pubis (*P. humanus*), 279
Pulpitis, 105
qSOFA, escala, 130, 131
Queratitis, **62**, **103**, **315**
Quinidina, 204, 206, 207, 209, 211, 261, 262, 263, 264, 265, 272, 284, **287**, 345
Quinina, 204, 209, 268, 271, 272, 284, **288**, 328, 345
dihidroclorhidrato de, 272
Quinolona(s), 1, 15, **35–36**, 104, 109, 124, 133, 159, 171, **209–210**, 339
Quinupristina/dalfopristina – *véase* dalfopristina/quinupristina
Quiste(s), 125, 276, 278, 297
hidatídico, **276**
Rabdomiolisis, 207, 209, 322, 324
Raltegravir, 211, 240, 292, 295, 344
Reacciones adversas – *véase* efectos adversos
Relebactam, 23, 25, 26, 111, 134
Resistencia a los antimicrobianos – *véase también* microorganismo específico, 4, 13, 14, 15, 16, 35, 43, 57, 110
adquirida, **14**
intrínseca, **14**
mecanismo(s), **13–39**
Retapamulina, 119
Retinitis (por), 303, 304, 326
citomegalovirus, CMV, **303**, **304**
Rhizomucor, 256
Rhizopus, 256
Rhodococcus spp., 10
Ribavirina, 240, **329–330**, 343

Rifabutina, **210–211**, 240, 261, 262, 263, 264, 265, 281, 327, 328, 331, 332, 341
Rifampicina, **36**, 58, 59, 60, 64, 72, 94, 95, 102, 111, 128, 129, 142, 143, 144, 145, 146, 159, 160, 203, 204, 206, 208, 209, **211**, 213, **240**, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 283, 293, 295, 319, 323, 324, 325, 326, 328, 329, 341, 360
Rifaximina, **36**, 114, 341
Rimantadina, 315, **330**, 342
Ritonavir – *véase también* Darunavir/ritonavir, Lopinavir/ritonavir, 182, 207, 211, 233, 235, 237, 240, 241, 264, 288, 292, 295, 318, 319, 322, 324, 325, 326, 327, 329, **330**, 331, 332, 344
Rivaroxabán, 319
Rotavirus, **356**
  vacuna, **356**
Roth, manchas de, 127
Roxitromicina, 33, 339
SAIV – *véase también Staphylococcus aureus*, 31
Salmonella, 25, 35, 91, 92, 111
  Enterica serovar Typhi, **91**
  no Typhi, **90**, **112**
Saquinavir, 203, 210, 211, 241, 292, 328, 344
Sarampión, 109, 363, 364, 374, 377
  vacuna, **365–366**
SARM – *véase también Staphylococcus aureus*, 18, 37, 38, 65, 66, 67, 68, 69, 71, 72, 73, 74, 75, 77, **78**, 79, 87, 109, 111, 116, 117, **119**, 120, 121, 128, 129, 133, 186, 188, 189
SASV – *véase también Staphylococcus aureus*, 31
Schistosoma mansoni, 276
Secnidazol, 266, 267, **288**, 345
Segniliparus spp., 10
Sepsis, **80–87**, 89, 120, 124, 170, 171, 175, 194, 197, 198
  alarma precoz, 130
Sepsis (cont.)
  antibióticos recomendados, **132**
  choque séptico, 132, 133
  definiciones, **129**
  del recién nacido y el niño, **80–87**
    bandera roja, **84**, 85
    Consenso Latinoamericano, 80, 81
    criterios de diagnóstico, **85**
    definiciones, **80**
    etiología, **83**, **84**, **87**
    factores de riesgo, **84–85**
    prevención, **84**
    reconocimiento temprano, **85**
    sin foco aparente, tratamiento empírico, **86**
    tratamiento, **81–83**, **86**, **87**
  relacionada con catéter venoso central (CVC), 134, 136, 137
  y síndrome de sepsis (adultos), **129–134**
Serratia, 14, 18, 23, 25, 35
Shigella, 9, 35, **90**, **111**, 297
Shock – *véase* choque
Sida – *véase* VIH
Sífilis, 14, **79**
  adquirida (temprana), **79**
  congénita, **79**
  latente (tardía), 79
Síndrome (de) – *véase* síndrome
  específico
  disfunción multiorgánica (SDMO), 130
  Fournier, **119**
  sepsis – *véase* sepsis
Sinusitis, **249**
  adultos, **104–105**
  niños, **63**, **74**
SOFA, escala, puntaje, 131
Sofosbuvir, 241, 313, 314, 323, **330–331**, 332, 343
  /daclatasvir, 312, 313
  /ledipasvir, 241, 312, 313, 343
  /velpatasvir, 241, 312, 313, 314, 343
  /velpatasvir/voxilaprevir, 314

Sporothrix schenckii, 255
Staphylococcus aureus, S. aureus – *véanse también* estafilococo y SARM, 11, 18, 20, 21, 27, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 38, 61, 62, 64, 65, 66, 71, 72, 75, 76, 77, 78, 84, 87, 92, 93, 102, 103, 108, **109**, 110, 116, 117, **118**, 119, 120, 121, 122, 126, 127, 128, **129**, 135, 136, 137, 139, 171, 185, 186, 187, 188, 189, 223, 240
Staphylococcus epidermidis, S. epidermidis, 11, 20, 21, 30, 62, 71, 103, 135, 185, 186, 187, 188, 189
Stenotrophomonas spp., 9
maltophilia, 19, 20, 21, 25, 28
Streptococcus – *véase también* Estreptococos, 11, 12, 32, 34, 35, 62, 75, 101, 103, 116, 120, 121, 122, 123, 127, 129, 185, 186, 187, 189
agalactiae, 12, 57, 66, 76, 78, **193**
gallolyticus, 126, 127, **128**
pneumoniae, 12, 18, 20, 21, 30, 32, 33, 34, 38, 57, 58, 59, 60, 62, 63, 64, 66, 76, 77, 78, 87, 92, **101–102**, 103, 105, 108, 109, 110
pyogenes, 12, 29, 30, 33, 34, 38, 64, 65, 72, 75, 77, 78, 87, 92, 117, 119
viridans (grupo), 12, 71, 121, 126, 127, **128**, 171
Streptomyces roseosporus, 31
Streptomyces spp., 1, 10
Strongyloides stercoralis, 276
Sulbactam – *véanse también* amoxicilina/sulbactam, ampicilina/sulbactam sulbactam/durlobactam, 22, 23, **27**, 191, 209
Sulfadiazina – *véase también* pirimetamina/sulfadiazina, 273, 274, **288**, 300, 325, 340
Sulfadoxina – *véase* pirimetamina/sulfadoxina
Sulfato de quinina – *véase* quinina
Sulfonamida(s), **37**, 213, 287, 340
Tacrolimús, 200, 205, 207, 210, 211, 260, 261, 262, 263, 264, 265
Taenia,
saginata, 277
solium, 277, 278
TAR – *véase* VIH
Taxano, 167
Tazobactam – *véanse también* ceftolozano/tazobactam; piperacilina/tazobactam, 18, 22, 23, 24, 25, 172
Tebipenem, 202
Tecovirimat, 316, 317
Tedizolid, 32, **33**, 340
Teicoplanina, 30, 31, 32, 173, 205, 338
Telbivudina, 241, 310, **331**, 342
Telitromicina, **206**, 339
Temozolomida, 168, 169
Teniasis, **277–278**
Tenofovir – *véase también* emtricitabina/tenofovir, 169, 295, 305, 309, 310, 322, 328, **331**, 342
/alafenamida, 292, 295, 309
Tenosinovitis gonocócica, 79
Teofilina, 206, 207, 210, 211, 212, 261, 262, 263, 288, 327, 330
Terbinafina, 254, 255, 257, **264**, 346
Tetraciclina(s), 1, 33, **37–38**, 62, 103, 104, 111, 150, 152, 160, 204, 209, **212**, 266, 271, 281, 340
Tiabendazol, 276, **288**, 297, 346
Ticarcilina, 336
/clavulanato, 209
/clavulánico, 22
Tigeciclina, 37, **38**, 111, 119, 124, 125, 134, 212, 242, 340
Timpanocentesis, 65
Timpanostomía, 61
Tinidazol, 160, 266, 267, **289**, 341, 345
Tipranavir, 292
TMP/SMX – *véase* trimetoprima/sulfametoxazol

Tobramicina – *véase también* gentamicina/tobramicina, 27, 29, 133, 200, 242, 335
Tocilizumab, 182, 319
Tos, 63, 104, 106, 108, 142, 289, 290, 291, 301, 325, 330, 331
ferina (convulsa, convulsiva), 66, **70–71**, 357, 367, 368, 369, 373
vacunación, **368–369**
paroxística, 66
Toxicidad – *véanse también* contraindicaciones, efectos adversos e interacciones, 39, 50, 71, 90, 132, 174, 181, 182, 250, 292, 303, 305, 312, 321, 323, 325, 326, 327, 370
Toxocara canis y Toxocara cati, 277
Toxoide(s), 357
diftérico, 70, 366, 367, 376
tetánico, 357, 358, 367, 368, 376
Toxoplasma gondii, 37, 273
Toxoplasmosis, 273, 274, 290, **299–300**, **301**
Tramadol, 264, 306
Transducción, mecanismo, 13
Transformación, mecanismo, 13
Transposones, 13, 14
Triángulo de Evaluación Pediátrica, 80
Trichinella spiralis, 279
Trichuris trichiura, 278
Triclabendazol, 276, **289**, 346
Tricuriasis, **278**
Trifluridina, 314, 315
Trimetoprima, 37, 61, 68, 89, 90, 92, 102, 109, 148, 159, 242, 287
/sulfametoxazol, 37, 61, 68, 70, 72, 73, 75, 76, 89, 90, 91, 92, 102, 104, 109, 111, 112, 114, 117, 118, 119, 120, 122, 123, 152, 159, 168, 174, 211, **212–213**, 222, 242, 247, 248, 267, 274, 281, **289**, 297, 299, 300, 301
Tripanosomiasis (*Trypanosoma cruzi*), 239, **275**
Triquinosis, **279**
Tromboflebitis, 105, 135, 137, 139, 140, 141, 259
Trometamina, 115
Tsukamurella spp., 10
Tuberculina, 369
Tuberculosis, 5, 74, **94–95**, 101, 106, 108, **142–148**, 204, 211, 240, 290, 291, 293, 300, 301, 302, 319
extensamente resistente (XDR), **144**
latente, **146–148**
medicamentos, **95**
multirresistente (MDR), 142, **144**, 145
resistente, 94, 142, **143–144**
vacuna, **369**
VIH, 291
Tubocurarina, 201
Úlcera(s), 34, 104, 106, 119, 120, 150, 200, 260, 282, 285
genital(es), 150, 153, 326
péptica, **159–160**
Uncinariasis, uncinarias, 275, **279**
Urosemida, 201
Vaborbactam, 19, 23, **26–27**
Vacuna, vacunación, 59, 61, 110, 149, 158, 169, 290, **349–377**
antineumocócica, 107, 110, **359**, 374
antirrábica, 76, 282, 284
antitetánica, 76, 123
BCG, 204, 205, 209, **369**
cáncer cervicouterino, **349–350**
cólera, **355–356**
dengue, **354–355**
difteria, 104, **357–358**, 358, 368, 373
enfermedad, meningocócica, **358–359**
neumocócica, **359**
fiebre amarilla, 375, 376
Haemophilus influenzae, 59, 77, 78, 357, **360**
hepatitis A, 290, 309, **360–361**, 374, 375

Vacuna, vacunación (cont.)
hepatitis B, 158, 290, 357, **361**, 374, 375
influenza, 61, 110, 169, 290, **362**, 374
parotiditis, **363**, 364, 365, 366, 374, 377
pertussis, tos ferina, **70–71**, **106**, **368–369**, 373
poliomielitis, 357, **363–364**, 377
rotavirus, 356
rubéola, 363, **364–365**, 374, 377
sarampión, 363, 364, **365–366**, 374, 377
situaciones especiales, 349, **373–375**, **376**
tétanos, **366–368**, 373, 376
tifoidea, 205
tuberculosis, **369**
varicela, 373
virus papiloma humano, 290, 349, 350, 377
zóster, 373
Valaciclovir, 122, 152, 169, 174, 296, 314, 315, 316, 325, **331**, 342
Valganciclovir, **221**, 243, 303, 304, 305, **331–332**, 342
Válvula, cardíaca, mitral, 6, 191
Vancomicina - *véase también* infecciones, 11, 27, 30, 31, 32, 33, 38, 50, 171, 172, 179, 180, 184, 186, 188, 189, 191, 194, 200, 202, 204, 205, 209, 286, 321, 338
preparación de, 114
régimen pulsado, 113
Veillonella spp., 9
Velpatasvir – *véase* sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir
Ventilación mecánica, 24, 81, 82, 85, 110
Ventriculitis, 58
Verruga(s), 296
genitales, 349
Verruga(s) (cont.)
peruana aguda, 159
Vibrio, 9, 355
cholerae, 91, 111, 355
vulnificus, 75, 117, 123
Vidarabina, 327, 342
VIH, infección (por), 6, 66, 79, 101, 129, 143, 145, 148, 149, **152**, 156, 245, 247, 248, 255, 303, **304–305**, **310**, 312, 315, 316, 354, 366, 369, 373, 374
tratamiento(s), **290–302**
dosis diarias, 291, 297
inicio, **290**, **291**, **304**
opciones (primera, segunda y tercera líneas), 292, **293**, 294
infecciones oportunistas, 290, **296–302**
prevención, 300, **301–302**
TAR, respuesta al, **294–295**
Vincent, angina de, **106**
Violencia sexual, **158**
Viruela símica – *véase* MPox
Virus respiratorio(s), 66, 108, 110, 170
influenza, 61, 66, 68, 110, 290, **315**, **362**, 374, 376
sincitial, 107, **371**
Voriconazol, - *véase también* infecciones, 173, 181, 204, 261, **264–265**, 298, 323, 328, 346
Warfarina, 202, 210, 213, 261, 262, 265, 285, 288, 325, 328, 330
Yersinia, 21
pestis, 30, **161**
Zalcitabina, 342
Zanamivir, 315, **332**, 343
Zidovudina – *véase también* lamivudina/zidovudina, 207, 211, 243, 259, 260, 261, 262, 292, 295, 323, 326, 328, 330, 332, 343
Zigomicosis, 256
Zika, **308**

Esta guía de *Tratamiento de las enfermedades infecciosas 2024-2026* es una referencia útil para guiar la prescripción de antimicrobianos en medicina familiar y comunitaria, así como para orientar a especialistas en formación. La publicación contiene recomendaciones sobre el tratamiento más apropiado de las enfermedades infecciosas, considerando la epidemiología de los microorganismos causales y los patrones de sensibilidad en los países de América Latina y el Caribe, a la vez que se busca contribuir a la contención de la resistencia que surge del uso excesivo o incorrecto de fármacos antimicrobianos.

Para la presente edición, se hizo una revisión exhaustiva del tratamiento de la sepsis y el síndrome de sepsis, con hincapié en su detección y tratamiento tempranos para reducir la morbilidad y mortalidad por sepsis. También se han incorporado principios del sistema AWaRe (Acceso, Precaución y Reserva) de la Organización Mundial de la Salud, que proporciona orientación concisa, con base en información comprobada, sobre el tratamiento de las 30 infecciones más comunes de niños y adultos.

OPS
Organización Panamericana de la Salud
Organización Mundial de la Salud
Región de las Américas

525 Twenty-third Street, NW
Washington, D.C., 20037
Estados Unidos de América
Tel.: +1 (202) 974-3000
www.paho.org

9 789275 228692